N° D'ORDRE
278

# THÈSES

PRÉSENTÉES

## A LA FACULTÉ DES SCIENCES
## DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

**LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES**

PAR

**Arlette DUVEAU**
*Assistant à la Faculté des Sciences de Lyon*

---

**PREMIÈRE THÈSE.** - CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MÉTABOLISME DES GLUCIDES CHEZ LA GRENOUILLE. INFLUENCE DE L'ASPHYXIE ET DE L'HYPOXIE PROGRESSIVES SUR LE TAUX INTRA-TISSULAIRE ET SUR LA VITESSE DE PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGÈNE DANS LE FOIE ET LE MUSCLE SQUELETTIQUE.

**DEUXIÈME THÈSE.** - PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

---

*Soutenues le* 17 NOV. 1961 *devant la Commission d'Examen.*

---

MM. J. CHOPIN..... Président
G. PERÈS ..... } Examinateurs
J. CHANEL..... }
G DESSAUX ..... }

LYON
Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1961

N° D'ORDRE
278

# THÈSES

PRÉSENTÉES

## A LA FACULTÉ DES SCIENCES
## DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

**Arlette DUVEAU**
*Assistant à la Faculté des Sciences de Lyon*

---

**PREMIÈRE THÈSE.** - CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MÉTABOLISME DES GLUCIDES CHEZ LA GRENOUILLE. INFLUENCE DE L'ASPHYXIE ET DE L'HYPOXIE PROGRESSIVES SUR LE TAUX INTRA-TISSULAIRE ET SUR LA VITESSE DE PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGÈNE DANS LE FOIE ET LE MUSCLE SQUELETTIQUE.

**DEUXIÈME THÈSE.** - PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

---

*Soutenues le* 17 NOV. 1961 *devant la Commission d'Examen.*

---

MM. J. CHOPIN..... Président
G. PERÈS .....
J. CHANEL ..... } Examinateurs
G DESSAUX .....

LYON
Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1961

UNIVERSITE DE LYON - FACULTE DES SCIENCES

Doyens honoraires : MM. LONGCHAMBON , DOUIN , MOUSSA

Professeurs Honoraires

MM. LOCQUIN
de LARAMBERGUE
DOEUVRE
SOLLAUD
MENTZER
MOUSSA

Doyen : M. GAUTHIER H.

Assesseur : M. BRACONNIER

Professeurs

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| MM. | LONGCHAMBON | Minéralogie | MM. BERNARD | Physique industriell |
| | DEJARDIN | Physique générale | DUFAY J. | Astronomie |
| | DOUIN | Botanique | NIGON | Zoologie expérimenta |
| | EYRAUD H. | Calcul Diff. & Intégral | GAUTHIER H. | Géologie |
| | COURTY | Chimie-Physique | VIRET | Géologie |
| | PRETTRE | Chimie Industrielle | WAUTIER | Zoologie |
| | KUHNER | Microbiologie & Mycologie | CHOPIN | Chimie biologique |
| | MALECOT | Mécaniq.ration. & Appliq. | CUEILLERON | Chimie |
| | PARIS | Chimie Minérale | BRACONNIER | Mathématiques |
| | AUMERAS | Chimie | EYRAUD Ch . | Chimie Physiq.appliqu |
| | COLONGE | Chimie Organique | JAFFARD | Méthodes Mathém.Physi |
| | FLANDRIN | Géologie Appliquée | ZARRAZIN | Physique nucléaire |
| | JANIN | Physique expérimentale | BOIDIN | Botanique |
| | | | PERES | Physiologie |

Professeurs sans chaire

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| MM. | BOUTILLIER | Minéralogie | MM. TEICHNER | Chimie Industrielle |
| | MESNARD | Physique | GAUME | Physique |
| | DREUX | Chimie organique | MERLIN | Chimie M.P.C. |
| | GRANDMONTAGNE | Physique | PACHECO | Chimie Biologique |
| | LAFOUCRIERE | Physique nucléaire | PAVANS de CECCATTY | Zoologie |
| | | | PHILBERT | Physique nucléaire |

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

## Maîtres de Conférences

| | | |
|---|---|---|
| MM. | DEPRAZ | Physique nucléaire |
| | FERON | Mathématiques |
| | BERSILLON | Phys.végétale S.P.C.N. |
| | DAVID L. | Géologie |
| | GAUTHIER J. | Chimie |
| | LAFORGUE | Physique |
| | LEGAY | Zoologie expér.S.P.C.N. |
| | UZAN | Physique S.P.C.N. |
| | CHENEVOY | Géologie appliquée |
| Mle | MAITROT | Physique |
| M. | CHANEL | Psychophysiologie |
| MM. | ASCH | Physique |
| | DUFAY M. | Physique |
| | GINET | Zoologie |
| | MAURY | Mathématiques |
| | MICHEL | Minéralogie |
| Mme | ERICSON | Physique générale |
| MM | GEVIN | Géologie |
| | PONASSE | Mathématique |
| | d'INCAN | Physique |
| | LEVEBVRE | Mathématique |
| | MARTEL | Mathématique |

## Maîtres de Conférences adjoints

| | | |
|---|---|---|
| Mr | PIERRON | Chimie |
| Mr | LEMONDE | Physique |

## Secrétaire Principal honoraire

Mr ROUX

## Secrétaire Principal

Mr BURNET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550007_0042

# AVANT - PROPOS

Le présent travail a été accompli au laboratoire de Physiologie Générale de la Faculté des Sciences de Lyon .

Nous voudrions évoquer ici la mémoire de notre très regretté Maître, Monsieur le Professeur CORDIER qui, il y a peu de temps a été enlevé à l'affection de ses collaborateurs .

Nous avons eu le privilège de suivre son enseignement magistral puis de bénéficier largement de son érudition et de son expérience . C'est lui qui nous a proposé le thème de ce travail et nous a encouragée à le poursuivre en nous prodiguant son savoir et ses conseils . Nous garderons toujours à la mémoire le souvenir de sa bienveillance et de sa compréhension à notre égard . Nous lui en aurons toujours une grande reconnaissance .

Nous voudrions dire aussi notre gratitude à Madame CORDIER qui n'a cessé de nous aider moralement et matériellement à surmonter de nombreuses difficultés .

Nous remercions Monsieur le Professeur CHOPIN qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre jury.

Notre reconnaissance s'adresse à Monsieur le Professeur PERES qui fut toujours si bienveillant à notre égard, ainsi qu'à Monsieur CHANEL Maître de Conférences dont les conseils et l'aide amicale nous ont été infiniment précieux . Nous les remercions de s'être intéressés à ce travail et d'en être les juges .

Il nous est agréable d'exprimer notre reconnaissance à Monsieur le Professeur DESSAUX de la Faculté des Sciences de Grenoble, de l'aide et de l'amitié qu'il nous a témoigné et de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail .

Nous remercions Monsieur le Professeur HERMANN, Doyen de la Faculté de Médecine de Lyon qui a accepté pendant plusieurs années d'assurer notre parrainage au C.N.R.S. et s'est intéressé à nos recherches .

Nous voulons dire notre gratitude à Monsieur le Directeur Général et au Centre National de la Recherche Scientifique pour l'aide matérielle qu'ils nous ont accordée pendant plusieurs années .

Nos remerciements vont à tous nos compagnons de laboratoire qui nous ont rendu de nombreux services, nous n'avons cessé d'apprécier leur amicale obligeance .-

# INTRODUCTION

L'étude du métabolisme du glycogène pose des problèmes différents selon les tissus et la distribution locale des enzymes qui interviennent dans sa dégradation ou sa synthèse .

Au laboratoire de Physiologie de la Faculté des Sciences de Lyon, Monsieur le Professeur CORDIER et ses Collaborateurs ont montré quelques aspects de ce métabolisme dans deux tissus, le myocarde et le foie du Mammifère . Ils ont étudié les modalités d'utilisation du glycogène chez des Rats soumis au manque d'oxygène, à l'intoxication carbonique ou à divers types d'agressions .

Notre travail, qui entre dans le cadre de cette étude, a été effectué sur le tissu hépatique et le muscle squelettique de la Grenouille . Ce Batracien offre la particularité intéressante d'être beaucoup plus résistant que les Vertébrés supérieurs au manque d'oxygène et à l'intoxication carbonique . Par ailleurs, et pour autant qu'on le sache, le métabolisme des glucides présente de nombreux points communs dans les deux groupes . On pouvait donc espérer que les hypoxies ou asphyxies très sévères auxquelles la Grenouille peut être soumise retentirait sur le métabolisme glucidique plus efficacement chez cet animal que chez le Rat . C'est bien entendu sur les conseils de notre Maître, le Professeur CORDIER, que nous avons entrepris cette étude de l'influence de l'asphyxie et de l'hypoxie progressives sur le taux du glycogène et la vitesse de la phosphorolyse dans le tissu hépatique et le muscle squelettique .

Avant de commencer l'exposé de nos recherches personnelles, nous rappellerons l'état des connaissances actuelles sur le glycogène des tissus et les modalités de son utilisation dans le foie et dans le muscle . Puis nous étudierons les systèmes enzymatiques qui participent à la première étape de la dégradation du glycogène ainsi que les facteurs susceptibles de modifier leur activité .

A la suite de cette introduction nous consacrerons la première partie de notre thèse à décrire les méthodes que nous avons utilisées .

Dans une deuxième partie, nous rapporterons les résultats des déterminations que nous avons faites du taux de glycogène dans le foie et le muscle squelettique et de glucose et d'acide lactique dans le sang chez la Grenouille normale .

Nous décrirons les modifications observées sous l'action du manque d'oxygène, renforcé ou non par celle d'un excès d'anhydride carbonique dans le mélange gazeux respiré par l'animal .

Dans une troisième partie enfin, nous décrirons les recherches effectuées " in vitro " dans le but d'établir quels sont les troubles affectant la première étape de la dégradation du glycogène dans ces mêmes conditions expérimentales d'agression . Nous avons, pour cela, mesuré la vitesse de la phosphorolyse du glycogène dans des broyats de foie et de muscle prélevés chez des animaux normaux et chez des animaux en état d'hypoxie ou d'asphyxie .

## I - ETAT ACTUEL DE NOS CONNAISSANCES SUR LE GLYCOGENE HEPATIQUE ET MUSCULAIRE

### A - Taux du glycogène dans le foie et dans le muscle .

En 1859 Claude BERNARD montrait (1) que le glycogène joue un rôle important dans le développement de l'organisme animal . Cette substance apparaît, aux premiers stades de la vie foetale, dans les tissus limitants tels que le tissu cutané, les tissus muqueux (bouche, langue, pharynx, estomac, intestin) , dans les voies respiratoires et génito-urinaires . Il en disparaît progressivement, vers les 3ème et 4ème mois, lorsque les tissus s'organisent . On en trouve également dans les tissus intérieurs, dans les muscles striés, lisses et cardiaque au cours de la vie intra-utérine mais il disparaît très rapidement après la naissance .

Dans le foie, lorsque le développement histologique est achevé, le glycogène apparaît vers le milieu de la vie intra-utérine . La fonction glycogénique du foie se développe alors qu'elle disparaît dans les organes temporaires du foetus .

Depuis ces premières observations, de nombreux expérimentateurs ont étudié le problème de la formation du glycogène , sa distribution dans les différents organes ainsi que son rôle dans le métabolisme général des tissus animaux, les altérations, enfin, de cette distribution au cours de divers processus physiologiques et pathologiques .

Il a été admis pendant de nombreuses années que chez les mammifères, oiseaux et amphibiens, le dépôt de glycogène est lié à l'intervention de diverses hormones dont la sécrétion est sous le contrôle de l'hypophyse . Celle-ci par l'intermédiaire de la thyroïde aurait mis en activité le pancréas endocrine ( ARON 1931 - 2 - 3 ) .

Puis de nouveaux travaux ont confirmé ou modifié cette hypothèse . Pour JOST et HATEY ( 1949 - 4 ) , JOST et JACQUOT ( 1955 - 5 ) , JACQUOT ( 1955 - 6 ; 1956 - 7 ) l'apparition du glycogène chez les mammifères (rat, lapin) se ferait à un stade déterminé du développement et serait fonction de la sécrétion hypophysaire qui stimule le cortex surrénal . Celui-ci contrôlerait directement le dépôt de glycogène . En effet, la décapitation de l'embryon empêche la charge du foie en glycogène et l'administration d'ACTH pallie à cet inconvénient . Il en est de même à la suite de la surrénalectomie de la mère, dont les effets peuvent être compensés par l'injection d'acétate de cortisone .

Chez les oiseaux, l'étude histologique de l'apparition du glycogène et de la différentiation des glandes endocrines ont conduit DAWSON ( 1953 - 8 ) à penser que l'hypophyse et le pancréas ne seraient pas indispensables, mais que le phénomène serait régi entièrement par le cortex surrénal qui se développe au moment où apparaît le glycogène .

Chez les amphibiens anoures, les travaux de BEAUMONT ( 1954 - 9 ; 1955 - 10 ) réalisés soit " in vivo " soit " in vitro " ont montré que l'apparition du glycogène hépatique n'est pas toujours en relation avec la métamorphose . Chez " Rana temporaria " il y a concomittance mais chez " Rana esculenta " " Bufo bufo " et " Discoglossus pictus " l'apparition de glycogène est antérieure à la métamorphose . L'hypophyse ne serait pas indispensable, mais l'existence d'une différentiation histologique du cortex surrénal, antérieure au dépôt de glycogène et la réponse à une injection d'ACTH ou de cortisone laisse supposer une action possible de cette glande endocrine .

Cependant il faut remarquer que l'addition dans l'eau de l'aquarium où nagent les têtards, de glucose ou d'autres métabolites provoque également un dépôt massif prématuré de glycogène dans le foie .

Ces résultats ont été confirmés par BELLEC ( 1958 - 11 ) . Ses travaux réalisés " in vivo " et " in vitro " sur des larves de salamandre " Pleurodeles Waltii Michaech " ont mis en évidence la capacité des cellules hépatiques jeunes à synthétiser rapidement du glycogène à partir de métabolites variés tels que le glucose, le lactate et divers acides aminés, sans intervention hormonale et cet auteur a pensé que le dépôt tardif du glycogène dans le foie larvaire viendrait d'un apport insuffisant de substances alimentaires .

COQUOIN, CARNOT et ROUX ( 1960 - 12 ) ont constaté que le glycogène qui s'est accumulé dans le foie au cours de la gestation diminue très rapidement pendant les deux premiers jours qui suivent la naissance pour augmenter ensuite rapidement .

Dans l'organisme adulte normal, le taux du glycogène dans le foie peut varier dans de grandes proportions . La réserve est élevée chez l'animal nourri, elle est très basse chez l'animal soumis à un jeûne prolongé . A la suite des résultats obtenus par différents expérimentateurs chez le rat, on a pu établir que c'est trois ou quatre heures après le repas que la réserve de glycogène atteint un maximum .

Les déterminations faites par PIERY ( 1957 - 13 ) montrent que des rats ayant jeûné pendant des périodes de 3 à 5 heures ont une réserve de glycogène hépatique de 3080 mg p. 100 g, qui tombe à 420 mg p. 100 g. après 24 heures de jeûne .

KEPINOV ( 1960 - 14 ) a étudié les variations de la réserve de glycogène hépatique chez des rats ayant jeûné pendant 5 heures, immédiatement après avoir absorbé leur repas en l'espace d'une heure . Les animaux séjournent dans une enceinte dont la température est soit égale à la température du laboratoire, soit de 4°C, soit de 34 - 35° C . La teneur du foie en glycogène est basse ( 145 mg p. 100 g.) lorsque les animaux sont restés à température du laboratoire, plus basse encore ( 98 mg p. 100 g ) quand les animaux ont jeûné à la température de 4° C. A 34°, les rats n'utilisent pas leur réserve de glycogène .

Les expériences réalisées avec des animaux non dressés, c'est à dire absorbant leur nourriture au cours d'une journée, et les animaux dressés, c'est à dire prenant leur repas dans un temps déterminé, montrent que le taux du glycogène hépatique dépend du rythme alimentaire imposé . Le glycogène se présente bien comme une substance de réserve qui dans les expériences précédentes, est immédiatement utilisée par exposition brusque de l'animal au froid .

Le problème est différent chez les mammifères hibernants chez lesquels la réserve glycogénique hépatique varie au cours de l'année . Malgré les résultats parfois divergents qui ont été publiés, il a été reconnu que les réserves accumulées pour l'hibernation sont abaissées et utilisées comme source d'énergie au moment du réveil ( KAYSER - 1950 - 15 ; FRIANT 1959 - 16 ) . La détermination du glycogène hépatique faite par TROYER ( 1959 - 17 ) chez la Chauve-souris " Myotis lucifugus lucifugus " au cours des 12 mois de l'année, montre que le niveau de la réserve en glycogène extrêmement élevée au-début de l'hibernation ( 4.350 mg p. 100 g en Octobre ) tombe à des valeurs très basses à la fin de la période active ( 176 mg p. 100 g en Septembre ) .

Le même processus semble exister chez les vertébrés inférieurs tels que les amphibiens qui contiennent dans leur foie des réserves de glycogène plus importantes en hiver qu'en été . ( ATHANASIU, 1899 - 18 GOLOFEDEROVA 1922 - 19 ; LEE 1936 - 20 - 21 ; KEPINOV 1946 - 22 ; SMITH 1950 - 23 ) .

Quant au glycogène musculaire, on le trouve chez les animaux nourris, à un taux nettement inférieur à celui du foie . Chez le mammifère, la valeur trouvée pour le glycogène du muscle squelettique et cardiaque est de 500 mg p. 100 g environ . Cette valeur varie suivant l'état de nutrition de l'animal ; et quand elle diminue dans le muscle squelettique, elle reste stable ou augmente dans le coeur . D'après

EVANS ( 1934 - 24 ) , chez les rats nourris, le taux du glycogène musculaire squelettique est de 643 mg et cardiaque de 414 mg p. 100 g . Après un jeûne de 24 heures les valeurs passent respectivement à 521 mg et 673 mg pour 100 g .

Récemment, CHARI-BITRON, LEPKOVSKY, LEMMON et DIMICK ( 1960 - 25 ) ont analysé le contenu en glycogène de divers tissus chez le rat soumis au jeûne ou après un repas . La ration journalière est absorbée en 2 heures de manière à localiser les tissus les plus actifs ainsi que les périodes de plus grande activité .

Dans ces conditions, à l'exception du cerveau et des muscles, les tissus contiennent peu ou même ne contiennent pas de glycogène pendant le jeûne . Celui-ci s'accumule à des taux variables pendant la digestion, en passant par un maximum entre 4 et 7 heures après le commencement de l'ingestion . Le taux du glycogène dans le cerveau reste stable dans tous les cas . Le glycogène musculaire des rats nourris est légèrement plus élevé que celui des rats à jeûn .

Afin d'estimer la vitesse de synthèse et de dégradation du glycogène, les animaux reçoivent, qu'ils soient à jeûn ou nourris, une injection intrapéritonéale d'une substance marquée ( acétate de sodium - 2 - $C^{14}$ , glucose $C^{14}$ , fructose $C^{14}$ ou glycine $C^{14}$ ) . On peut alors constater que le foie des rats à jeûn incorpore le substrat marqué par $C^{14}$ mais qu'il perd en même temps ses réserves . Cette incorporation par le foie est plus rapide lorsque l'animal est nourri que lorsqu'il est à jeûn . Le tissu musculaire paraît beaucoup plus indépendant des processus de nutrition . Il semble qu'il est sujet à une régulation qui maintient ses réserves entre certaines limites très voisines . Les substrats marqués par $C^{14}$ sont incorporés par le muscle, à la même vitesse, que l'animal soit à jeûn ou nourri . Dans le muscle le glycogène ne semble pas ainsi constituer une réserve " dormante " , la constance du taux de glycogène dans le muscle est le résultat d'un équilibre dynamique .

Ces résultats confirmeraient les travaux de STETTEN et BOXER ( 1944 - 26 ) qui indiquent qu'après un repas d'hydrates de carbone, 3 p. 100 de ceux-ci sont mis en réserve sous forme de glycogène , 30 p. 100 sont convertis en graisse, 67 p. 100 son oxydés .

Depuis les travaux de WILLSTATTER et ROHDEWALD ( 1934 - 27 ) la plupart des auteurs ont admis que le glycogène existe dans les tissus sous deux formes : l'une est soluble dans les acides

faibles, elle existe à l'état libre dans la cellule et on l'extrait très facilement par l'acide trichloracétique à la concentration de 2 à 10 p. 100 ; l'autre, probablement liée à des protéines cellulaires, est insoluble dans l'acide trichloracétique et on l'extrait par la potasse à chaud .

Des deux fractions sont, la première le glycogène libre ou lyoglycogène, la deuxième le glycogène lié ou desmoglycogène . L'opinion exprimée selon laquelle ces deux formes sont distinctes et auraient des propriétés physiologiques différentes, est basée sur le fait que les proportions de lyo et desmoglycogène sont inégales d'un tissu à l'autre .

Cela a été mis en évidence par BLOOM, LEWIS, SCHUMPERT et SHEN ( 1951 - 28 ) chez le rat nourri dont le foie contient 85 p. 100 de glycogène libre et les muscles squelettique et cardiaque 55 p. 100 . De plus, les proportions de ces deux glycogènes sont susceptibles de varier au cours de modifications physiologiques et c'est le lyoglycogène qui est alors utilisé de façon préférentielle .

C'est le cas du glycogène hépatique au cours du jeûne chez le rat ( BLOOM, LEWIS, SCHUMPERT et SHEN 28 ; PIERY 1957 - 13 ) , du glycogène musculaire sous l'influence d'une excitation tétanique ( 28 ) ou d'une injection d'adrénaline ( BLOOM et KNOWLTON 1953 - 29 ) , du glycogène cardiaque au cours de l'anoxie ( CORDIER et DESSAUX 1952 - 30 ) du travail cardiaque ( BLOUNT et MEYER 1959 - 31 ) . L'opinion de WAJZER ( 1939 - 32 ) est que le desmoglycogène se trouve lié aux protéines et ne peut être métabolisé par les enzymes glycogénolytiques, qu'après avoir été libéré sous forme de lyoglycogène directement utilisable . Cette libération peut être effectuée par l'adrénaline contrairement à ce que pensent BLOOM et ses collaborateurs ( 28 ) .

Des objections ont été avancées par plusieurs auteurs appuyées sur le fait que la séparation du glycogène en différentes fractions, serait un artéfact et proviendrait des méthodes utilisées pour l'extraction ( CARROLL, LONGLEY et ROE, 1956 - 33 ; HANSON , SCHWARTZ et BARKER 1960 - 34 ) .

Pour MEYER et ZALTA ( 1958 - 35 ) , AUBEL, MEYER et ZALTA ( 1957 - 36 ) le glycogène du foie existerait lié aux protéïnes mais sous une forme labile, extractible par un broyage efficace avec l'acide trichloracétique .

Cependant, la présence de glycogènes libre et lié a été confirmée sur le muscle squelettique de rat et d'homme, le glycogène

non extractible par l'acide trichloracétique formerait avec la myosine, un complexe insoluble ( GAY, PERIS et QUEIROLO 1958 - 37 , GAY, PERIS, QUEIROLO et AGRIFOGLIO 1958 - 38 ) .

L'étude du comportement électrophorétique en ce qui concerne la dimension des diverses molécules de glycogène, réalisée par PELLEGRINI ( 1957 - 39 ) montre que la mobilité du glycogène musculaire est supérieure à celle du glycogène hépatique . Ces variations pourraient provenir du degré de polymérisation des molécules .

STETTEN et STETTEN ( 1958 - 40 ) utilisant les éléments marqués ont montré des différences entre les poids moléculaires du glycogène hépatique et musculaire . Les différentes fractions des glycogènes du foie et du muscle incorporent en outre le $C^{14}$ à des vitesses inégales . Dans le foie c'est pour les molécules les plus petites que le phénomène est le plus rapide ; l'inverse se produit dans le muscle .

Récemment, LOURAU et MEYER ( 1958 - 41 ; 1960 - 42 ) ont apporté de nouveaux éléments confirmant cette distinction . Ces auteurs mesurent la vitesse d'incorporation du glucose marqué par $C^{14}$ , par chaque fraction de glycogène, après administration de glucose radioactif soit " per os " , soit par injection dans la veine porte . Après avoir rappelé que ces deux fractions sont différentes par la grandeur de leur molécule et la longueur de leur chaine ( les molécules de desmo-glycogène sont plus petites et ses chaines plus courtes ) ils montrent qu'elles incorporent le glucose radioactif de manière différente .

Le desmoglycogène est métaboliquement actif . En période d'équilibre nutritif, quoique avec un peu de retard, il incorpore le glucose aussi rapidement que le lyo-glycogène . D'autre part en réponse à des modifications physiologiques ( jeûne, reprise de l'alimentation, insuline ) le desmo glycogène incorpore plus rapidement que la fraction libre . Ces expériences seraient en faveur de l'hypothèse de MERRICK et MEYER ( 1954 - 43 ) selon laquelle le desmo-glycogène serait utilisé en premier, le lyo glycogène constituant une réserve pour la reconstruction du desmo glycogène .

Il n'est cependant pas encore possible de connaître le rôle de chacune de ces deux fractions et leurs rapports mutuels, cependant les différences observées dans leur répartition dans le foie et le muscle, sembleraient liées aux différentes fonctions métaboliques de ces deux tissus .

B - Modalités d'utilisation du glycogène dans le foie et le muscle .

1 - Glycogène hépatique .

Nous avons vu dans le paragraphe précédent ce qui distingue la réserve glycogénique du foie de celle du muscle . Le foie occupe une place centrale dans le métabolisme des substances provenant de l'alimentation qui sont absorbées par l'intestin grêle et apportées au foie par la circulation portale .

De nombreux auteurs ont étudié les modalités du passage des glucides à travers la muqueuse intestinale . On pense actuellement que l'absorption se fait sous forme de monosaccharides phosphorylés par l'intermédiaire d'un enzyme, l'hexokinase, puis déphosphorylés par un autre enzyme, la phosphatase, avant d'entrer sous forme libre dans la circulation .

Ce problème a été particulièrement étudié par D. CORDIER et ses collaborateurs . CHANEL en 1956 ( 44 ) a montré chez le rat quelle est l'influence du manque d'oxygène et de l'excès de CO2 sur la vitesse du transit des hexoses et des pentoses ; l'influence de ces facteurs sur les deux enzymes qui participent à l'absorption de ces sucres a aussi été étudiée in vitro . WORBE en 1959 ( 45 ) a repris l'étude de l'absorption intestinale de la grenouille " in vivo " et sur l'organe isolé .

L'entrée et la sortie du glucose au niveau de la cellule hépatique se fait par l'intermédiaire d'un système enzymatique .

Pour entrer dans le circuit métabolique, le glucose doit être phosphorylé par l' ATP, sous forme de glucose 6 - phosphate, par l'intermédiaire de la glucokinase . Des kinases spécifiques catalysent la phosphorylation des autres monosaccharides pénétrant dans le foie .

Par l'intermédiaire d'une phosphoglucomutase, le glucose - 6 - phosphate est lui-même transformé en glucose - 1 - phosphate et celui-ci en glycogène par une réaction catalysée par une phosphorylase dont nous verrons les propriétés dans le prochain paragraphe .

Inversement, le glucose - 6 - phosphate provenant du glycogène est hydrolisé par une phosphatase, le glucose - 6 - phosphatase, pour donner du glucose libre diffusible dans le sang .

Le foie possède donc deux enzymes qui agissent en sens opposé et contrôlent l'équilibre des concentrations du glucose - 6 - phosphate et du glucose, par conséquent sont capables de maintenir un niveau stable de la glycémie dans les conditions physiologiques normales .

CORI et CORI ( 1938 - 46 ) ont mis en évidence l'existence de cette phosphatase hépatique, le mécanisme de cette action a été particulièrement étudié ces dernières années par SWANSON ( 1950 - 47 ) ; FREEDLAND et HARPER ( 1957 - 48 ) ; WEBER et CANTERO ( 1957 - 49 ) ; APPELBOMM, BRODSKY et REHM ( 1959 - 50 ) ; CAHILL, ASHMORE, EARLE et ZOTTU ( 1958 - 51 ) et une revue générale de cette question a été faite par ASHMORE et ses collaborateurs ( 1959 - 52 ) . D'autres métabolites, tels que l'acide pyruvique et l'acide lactique peuvent également servir à la synthèse du glycogène . Ce processus a été mis en évidence par LORBER et ses collaborateurs ( 1950 - 53 ) par administration d'acide lactique marqué par le $C^{13}$ à des rats soumis à un jeûne prolongé .

La synthèse peut également se faire par la voie du pentose phosphate ( MARKS et FEIGELSON 1957 - 54 ) ainsi qu'avec l'uridine di-phosphoglucose, par l'intermédiaire d'une synthétase, existant dans le foie de rat ( LELOIR et GOLDENBERG 1959 - 55 ) .

## 2 - Glycogène musculaire .

Nous avons vu que les réserves glycogéniques du foie sont très variables et continuellement dégradées ou resynthétisées pour couvrir les besoins énergétiques des organes et maintenir une glycémie constante . Il n'en est pas de même de la réserve glycogénique du muscle, qui varie dans de plus faibles proportions dans les conditions physiologiques .

Le glycogène constitue la réserve énergétique de fond du muscle squelettique, ( la phase initiale de la contraction étant assurée par des composés contenant des liaisons riches en énergie et capables de dégager de façon instantanée des quantités importantes d'énergie) .

Les réactions de principe intervenant dans le processus chimique de l'utilisation du glycogène par le muscle sont connues depuis les travaux de MEYERHOF ( 1920 - 56 ) . Dans un premier temps il y a dégradation du glycogène en acide lactique, sans nécessité d'apport d'oxygène . Dans un deuxième temps, au cours de la restauration, l'acide lactique est en partie oxydé (1/5) , le reste étant resynthétisé en glycogène grâce à l'énergie libérée par l'oxydation .

Ce processus a été mis en évidence sur le muscle de grenouille par un certain nombre d'auteurs parmi lesquels nous pouvons citer BASTEDO et IRVING ( 1928 - 57 ) ; RONZONI et KERLY ( 1933 - 58 ) ; KERLY et RONZONI ( 1933 - 59 ) ; HEGNAUER, FISCHER, CORI et CORI ( 1935 - 60 ) .

D'autre part, si l'on considère l'évolution des éléments phosphorés qui participent à la contraction, on sait qu'il y a une série de phosphorylations et de déphosphorylations ayant comme produits intermédiaires, le phosphate inorganique, l' ATP, l' ADP et la phosphocréatine ( ou phosphagène ) . La phosphocréatine réagit avec l' ADP pour donner de la créatine et de l' ATP, réaction réversible, catalysée par une transphosphorylase, indispensable au développement de la contraction . Les expériences de LUNDSGAARD ( 1930 - 61 ) réalisées sur le muscle empoisonné avec l'acide iodacétique ( qui inhibe les autres modes de synthèse) ont montré que le muscle stimulé électriquement peut se contracter, sans formation d'acide lactique, jusqu'à épuisement de la phosphocréatine .

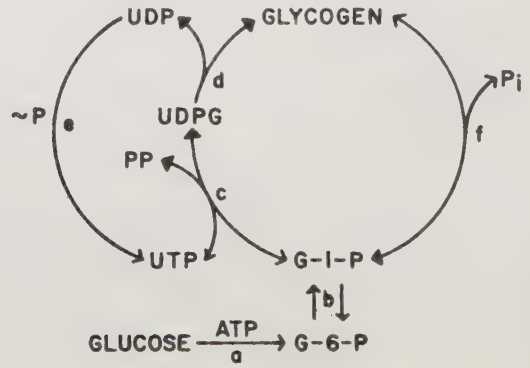
De nombreux auteurs, se sont attachés à ce problème et il nous paraît intéressant de mentionner les expériences de FLECKENSTEIN, JANKE, DAVIES et KREBS ( 1954 - 62 ) réalisées sur un muscle lent de grenouille le " rectus abdominalis " stimulé à basse température ( 0° C ) . Les analyses chromatographiques des divers composés phosphorés impliqués dans les réactions chimiques de la contraction musculaire ont montré qu'il n'y a pas de changement dans le taux de l' ATP, ADP et phosphocréatine, mais diminution d'un composé organique encore inconnu, ainsi que libération de phosphate inorganique . Ces expériences sont en accord avec celles de MOMMAERTS ( 1954 - 63 ) réalisées sur le muscle de la jambe de tortue et qui n'ont pas montré de changement de l' ATP, ADP et phosphocréatine .

D'autre part, de nouveaux éléments ont été apportés ces dernières années par la réalisation de " modèles " de fibres musculaires faites à partir des protéines de constitution et du fil d'actomyosine, et dont les propriétés biochimiques sont comparables à celles du muscle vivant . La contraction de ces modèles , " in vitro " , a montré que l'énergie nécessaire est fournie au moment de la contraction par l'hydrolyse de l' ATP . Une bibliographie de cette question a été faite par AUBERT ( 1956 - 64 ) ; HAMOIR ( 1956 - 65 ) ; BOURNE ( 1960 - 66 ) .

En définitive bien que le mécanisme intime soit encore soumis à discussion, un point reste certain : l'énergie nécessaire à la contraction musculaire est l'énergie libre qui devient disponible du fait de la dégradation du glycogène .

En ce qui concerne la phase de restauration qui se déroule en présence de l'oxygène , il a été montré que l'acide lactique est oxydé pour une part, le reste sert à la resynthèse du glycogène ou de métabolites intermédiaires ( HEGNAUER, FISCHER CORI et CORI 1935 - 60 ; COOK, HURST 1933 - 67 ) . Comme dans le foie, il existe dans le muscle une phosphoglucomutase permettant la transformation du glucose - 6 - phosphate en glucose - 1 - phosphate, ce dernier participant à la resynthèse du glycogène par l'intermédiaire d'une phosphorylase qui fera l'objet d'une étude plus approfondie dans le prochain paragraphe .

Il nous paraît intéressant de mentionner les recherches récentes de SCHMID, ROBBINS et TRAUT ( 1959 - 68 ) qui ont montré la possibilité d'une resynthèse du glycogène, en absence de phosphorylase musculaire, par la voie de l'uridine de phosphoglucose et catalysée par un enzyme, l'uridine de phosphoglucose synthétase . L'ensemble des processus de synthèse du glycogène musculaire est très bien résumé par le schéma proposé par STETTEN et STETTEN ( 1960 - 69 ) :




a - Hexokinase
b - Phosphoglucomutase
c - UDPG - pyrophosphorylase
d - UDPG - glycogène transferase
e - UDP - kinase
f - Phosphorylase

## II - ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LE PROCESSUS DE PHOSPHOROLYSE .

### A - Mise en évidence du processus de phosphorolyse .

Depuis les travaux de Claude BERNARD sur la fonction glycogénique du foie, et pendant de nombreuses années, il a été admis que la dégradation du glycogène dans les tissus animaux se faisait par hydrolyse enzymatique . On pensait que la fragmentation de la molécule de glycogène en molécules plus petites, telles que le maltose, était due à l'amylase . Le maltose était ensuite scindé en deux molécules de glucose par un autre enzyme, la maltase .

Ce n'est qu'en 1930 que BARRENSCHEEN, PANY et BERGER ( 1930 - 70 ) ont montré " in vitro " , que la glycogénolyse hépatique s'accompagne d'une diminution de phosphore inorganique présent initialement dans le milieu , et d'une formation simultanée d'un hexosephosphate . Que l'on opère sur des foies de lapin ou de chien, les produits de la réaction sont identiques .

Puis PARNAS et BARANOWSKI ( 1935 - 71 ; OSTERN et GUTHKE ( 1936 - 72 ) ont mis en évidence le même processus sur des extraits de muscle squelettique .

PARNAS ( 1937 - 73 ) montre que le clivage du glycogène par l'acide phosphorique se fait selon un processus analogue à l'hydrolyse . Dans cette réaction, qu'il appelle " phosphorolyse " , l'acide phosphorique remplace l'eau comme agent de rupture .

| | |
|---|---|
| hydrolyse R | $R' + H.OH \rightleftharpoons R.OH + H.R'$ |
| phosphorolyse R | $R' + HO.P \rightleftharpoons R.OP + H.R'$ |

Depuis cette époque, CORI et ses collaborateurs ont apporté une grande contribution à la connaissance du mécanisme de la phosphorolyse et des systèmes enzymatiques impliqués dans ce processus .

Dans le muscle, les molécules de glucose sont détachées du glycogène sous forme d'un ester monophosphorique, le glucose - 1 - phosphate ou ester de CORI, par un système enzymatique ( CORI, COLOWICK et CORI, 1937 - 74 ) .

Ce dernier existe dans les extraits de foie, de cerveau de coeur, de rein et de levure et donne la même réaction ( CORI et CORI , 1938 - 46 ; CORI, COLOWICK et CORI, 1938 - 75 ) . Après avoir séparé la phosphorylase ( enzyme de conversion du glycogène en glucose - 1 phosphate ) des autres enzymes présents dans les extraits de muscle et de foie, CORI et ses collaborateurs ont montré que la réaction est réversible :

$$\text{Glycogène} + PO^4 H^3 \rightleftharpoons \text{Glucose - 1 - phosphate}$$

L'équilibre de la réaction dépend des concentrations de phosphate inorganique et de glucose - 1 - phosphate dans le milieu .

Un processus identique a été constaté dans les extraits de levure, de coeur et de cerveau ( CORI, CORI et SCHMIDT, 1939 - 76 ; CORI, COLOWICH et CORI, 1939 - 77 ) .

Dans les extraits de muscle et de foie existe donc une phosphorylase qui transforme le glycogène en glucose - 1 - phosphate . Ces molécules d'ester de CORI sont ensuite transformées en glucose - 6 - phosphate, par un deuxième enzyme, la phosphoglucomutase, existant également dans ces deux tissus . Les étapes de la dégradation sont ensuite différentes pour les deux tissus, c'est ce que nous avons exposé dans la paragraphe I .

L'importance du phénomène de phosphorolyse, qui est à la base de la dégradation et de la synthèse du glycogène dans les tissus animaux a été mise en évidence dans les tissus végétaux .

L'amidon qui présente de grandes analogies structurales avec le glycogène, est également hydrolysé par l'amylase .

Cependant, la scission des molécules d'amidon peut se faire par la voie phosphorolytique .

La formation de glucose - 1 - phosphate dans les pois a été particulièrement étudiée par HANES ( 1940 - 78 ) qui a observé que la conversion de l'amidon en glucose - 1 - phosphate est également une réaction réversible, catalysée dans les deux directions par une phosphorylase .

Le même phénomène a été mis en évidence dans la pomme de terre par ce même auteur en 1940 ( 79 ) et par HASSID et CREADY ( 1941 - 80 ) ; MEYER et BERNFELD ( 1942 - 81 ) ; NAKAMURA ( 1960 - 82 ) . Ce dernier avait déjà vérifié l'existence de ce processus dans la fève en 1959 ( 83 ) .

Des phosphorylases ont été trouvées dans les extraits de levure par SCHAFFNER et SPECHT ( 1938 - 84 ) ; CORI, COLOWICK et CORI ( 1938 - 75 ) ; SCHAFFNER ( 1939 - 85 ) ; KIESSLING ( 1939 - 86 ) ainsi que dans des microorganismes tels que " Pseudomonas saccharophila " qui convertit le sucrose en glucose - 1 - phosphate ( DOUDOROFF et coll. 1943 - 87 ) .

B - Activité enzymatique des phosphorylases animales

1 - Phosphorylase du muscle .

La phosphorylase musculaire a été isolée et obtenue à l'état cristallisé pour la première fois en 1943 par GREEN et CORI ( 88 ) à partir d'un extrait aqueux de muscle de lapin .

Cette phosphorylase existe sous deux formes, une phosphorylase a ( euglobuline cristallisant facilement ) active sans addition d'acide adénylique et une phosphorylase b ( plus soluble et amorphe) inactive en absence d'acide adénylique . En présence de ce dernier, les deux formes ont la même activité . Le muscle au repos contient la phosphorylase a et le muscle fatigué, la phosphorylase b ( CORI et GREEN , 1943 - 89 ) .

D'autre part, le muscle contient un enzyme capable de convertir la forme a active, en b inactive, par retrait d'un groupement prosthétique, contenant l'acide adénylique et qui se combine à une molécule appelée enzyme PR ou " prosthétic group - removing " . Durant la contraction musculaire, produite par injection de strychnine ou stimulation électrique, la phosphorylase a est convertie en b " in vivo " , par l'enzyme PR . Lorsque le muscle est fatigué, la forme a ne peut plus être isolée sous forme cristallisée . La réaction est réversible et la restauration se fait assez rapidement ( CORI, 1945 - 90 ) .

En 1945, CORI et CORI ( 91 ) isolent et purifient l'enzyme PR . Au moyen de ce dernier, les premières tentatives sont faites pour isoler le groupement prosthétique et les phosphorylases a et b ( CORI et CORI 1945 - 92 ) et pour étudier leurs propriétés ( GREEN 1945 - 93 ) .

En 1958, ce sont FISCHER et KREBS ( 94 ) , qui obtiennent la phosphorylase b à l'état cristallisé .

Depuis ces premiers travaux, CORI et ses collaborateurs ainsi que d'autres expérimentateurs se sont attachés à éclaircir le mécanisme de l'activation et de l'inactivation des phosphorylases, à connaître leur nature et les modalités de leur action .

En 1953, KELLER et CORI ( 95 ) ont observé que la conversion de la phosphorylase a en b par action de l'enzyme PR, s'accompagne d'une perte de poids moléculaire de la moitié de sa valeur initiale .

On a pensé que cet enzyme PR, obtenu purifié en 1955 par KELLER et CORI ( 96 ) pourrait être un enzyme protéolytique, mais son actioh comparée à celle de la trypsine n'a pas donné de résultats concluants . Cet enzyme PR, a été appelé également , " phosphorylase rupturing " puis " phosphorylase - phosphatase " par RALL, WOSILAIT et SUTHERLAND ( 1956 - 97 ) .

Inversement, la transformation de la phosphorylase b en a obtenue par FISCHER et KREBS ( 1955 - 98 ) et par KREBS et FISCHER ( 1956 - 99 ) montre que cette conversion dépend d'un complexe enzymatique qui requiert la présence d' ATP et d'un ion métallique divalent tel que le $Mn^{++}$ ou le $Mg^{++}$ . Ce complexe enzymatique a été appelé " phosphorylase b kinase " ou " phosphokinase " par RALL, WOSILAIT et SUTHERLAND ( 1956 - 97 ) .

Les résultats les plus récents, apportés par les expérimentateurs sur la structure des phosphorylases, sont donnés par les travaux de MADSEN et CORI ( 1957 - 100 ) . Ils ont montré, par ultracentrifugation et titration spectrophotométrique, que 4 molécules d'acide adénylique sont liées à la phosphorylase a et 2 à la phosphorylase b .

Tandis que pour BARANOWSKI et ILLINGWORTH ( 1957 - 101 ) , et pour CORI et ILLINGWORTH ( 1957 - 102 ) , la phosphorylase musculaire contiendrait 4 molécules de pyridoxal - 5 - phosphate par unité d'enzyme a et que la forme b ne contiendrait plus que 2 molécules de pyridoxal .

Récemment, FISCHER, GRAVES et KREBS ( 1957 - 103 ) , FISCHER GRAVES, CRITTENDEN et KREBS ( 1959 - 104 ) , GRAVES ( 1959 - 105 ) , GRAVES, FISCHER et KREBS ( 1960 - 106 ) faisant agir respectivement

sur les phosphorylases a et b, la phosphorylase phosphatase, la phosphorylase b kinase et la trypsine ont montré, avec le phosphore radioactif marqué $P^{32}$, que chacun des quatre groupements phosphate, libéré au cours de la dégradation enzymatique est lié à un résidu sérine appartenant à un hexapeptide .

.... Lys. Glu ($NH^2$) - I leu - Ser (OP) - Val. Arg....

L'action de la phosphorylase - phosphatase a permis l'établissement de l'équation suivante :

$P^{32}$ phosphorylase a $\longrightarrow$ 4 $P^{32}$ inorganique + 2 phosphorylase b

L'action de la trypsine peut être résumée ainsi :

$P^{32}$ phosphorylase a $\longrightarrow$ 2 phosphorylases b' + $P^{32}$ organique + peptide non marqué

Celle de la phosphorylase b kinase

$$2 \text{ phosphorylases b} + 4 \text{ ATP} \xrightarrow[Mn^{++} \text{ ou } Mg^{++}]{} \text{phosphorylase a} + 4 \text{ ADP} .$$

Cette phosphorylase b kinase existerait elle-même sous forme phosphorylée ou non et ne serait activée qu'en présence d'ions $Mg^{++}$ ou $Mn^{++}$ ( KREBS, GRAVES et FISCHER, 1959 - 107 ) .

Les expériences précédentes ont été faites sur le muscle squelettique de lapin ou le muscle cardiaque de chien : elles ont été réalisées aussi sur le tissu musculaire d'autres espèces animales .

Les phosphorylases a et b extraites du muscle squelettique de grenouille semblent identiques à celles trouvées chez le lapin , cependant l'enzyme PR inactivant la phosphorylase a serait, contrairement à ce qui a été observé chez le lapin, insoluble dans l'eau distillée ( BARGONI, 1956 - 108 ) . Dans le muscle des pinces de crabe, la phosphorylase a inactivée par l'enzyme PR n'est pas réactivée par l'acide adénylique ( BARGONI et SISINI 1956 - 109 ) .

Dans le muscle de langouste il existerait trois formes de phosphorylases . Une phosphorylase a de poids moléculaire 100.000 à laquelle est lié un groupement pyridoxal phosphate ; une phosphorylase b inactive en absence d'acide adénylique ; une phosphorylase c qui apparaît dans l'extrait brut au cours de sa conservation et qui est inactive même en présence de quantités d'acide adénylique suffisante

pour activer la forme b . Une phosphorylase - phosphatase et une phosphorylase kinase ont été mises en évidence et leurs actions sont comparables à celles observées chez les mammifères ( COWGILL et CORI 1955 - 110 ; COWGILL 1959 - 111 - 112 ) .

2 - Phosphorylase du foie .

L'action de la phosphorylase hépatique a été mise en évidence par CORI et CORI en 1938 - 46 ) et l'enzyme isolé à partir d'un extrait de foie de lapin par CORI, CORI et SCHMIDT ( 1939 - 76 ) .

Comme on l'a observé pour le muscle, cette phosphorylase existe aussi sous deux formes, une active et une inactive ; cependant elles sont différentes des phosphorylases musculaires .

D'après SUTHERLAND et CORI ( 1951 - 113 ) et CORNBLATH ( 1955 - 114 ) un système enzymatique présent dans le foie et sensible aux agents glycogénolytiques tels que l'adrénaline ou le facteur HG du pancréas, maintiendrait un équilibre entre les deux formes, permettant à la réaction de changer rapidement de direction . SUTHERLAND et WOSILAIT ( 1956 - 115 ) , WOSILAIT et SUTHERLAND ( 1956 - 116 ) , RALL, SUTHERLAND et WOSILAIT ( 1956 - 117 ) ont appelé ce système " phosphorylase inactivante " .

Celle-ci serait assimilable à une phosphatase .

La phosphorylase du foie considérée par WOSILAIT ( 1958 - 118 ) comme une phosphoprotéine, serait inactivée, sans perte de poids, avec libération de phosphate inorganique alors que la conversion de la forme inactive en forme active serait effectuée par un enzyme appelé phosphorylase - kinase en présence d'ATP et des ions $Mg^{++}$ . Le fait que la phosphorylase hépatique, inactive, ne soit pas reconvertie en forme active en présence d'acide adénylique, à l'inverse de celle du muscle, montre qu'une différence existe entre ces deux enzymes.

La mise en évidence histochimique de l'activité phosphorylasique dans le foie et d'autres tissus, tels que le cerveau, le cartilage , le muscle lisse, le rein, le muscle strié et le myocarde ont amené GUHA et WEGMANN ( 1960 - 119 ) à penser que c'est l'existence d'une phosphorylase - kinase dans les tissus riches en

phosphorylase qui est indispensable à l'activité de cette dernière et non pas l'acide adénylique du muscle .

### 3 - Phosphorylases existant dans divers tissus .

Le processus de phosphorylation a été mis en évidence dans des tissus autres que les tissus hépatique et musculaire . On trouve une certaine activité phosphorylasique dans le coeur, le cerveau, le rein, le tissu cutané, le poumon, l'intestin ( SHAPIRO et WHERTEIMER 1943 - 120 ) .

Elle a été particulièrement étudiée dans le coeur par RALL, WOSILAIT et SUTHERLAND ( 97 ) ; GRILLO ( 1957 - 121 ) ; BELDFORD et FEINLEIB ( 1959 - 122 ) dans le cerveau par FRIEDE ( 1959 - 123 ) dans l'utérus par WALTER ( 1959 - 124 ) .

## C - Mécanisme d'action des phosphorylases .

### 1 - Dégradation et synthèse du glycogène .

Trois enzymes participent à la dégradation de la molécule de glycogène .

La phosphorylase en présence de phosphate inorganique attaque uniquement les liaisons ( 1→4 ) qui unissent entre elles les molécules de glucose . Elle les détache par les extrêmités non réductrices sous forme de glucose - 1 - phosphate . Son action s'arrête au point de ramification, au niveau des liaisons ( 1→6 ) . Elle ne peut reprendre qu'après hydrolyse de ces dernières .

L'amylo 1→6 glucosidase, précisément réalise cette dissociation hydrolytique des liaisons 1→6 , détache donc une molécule de glucose et permet à la phosphorylase d'agir sur le reste de la molécule de glycogène .

La β amylase est un troisième enzyme capable de dégrader le glycogène en détachant des molécules de maltose . ( CORI, COLOWICH et CORI 1938 - 75 ; CORI et LARNER 1951 - 125 ; LARNER 1953 - 126 ) .

En ce qui concerne la synthèse du glycogène à partir du glucose - 1 phosphate, CORI et CORI ( 1940 - 127 ) ont constaté que la phosphorylase a cristallisée du muscle ne catalyse la réaction que si une certaine quantité de glycogène a été ajoutée au début de la réaction, qui atteint une valeur maximum à une concentration de 500 mg pour cent .

LARNER ( 1953 - 126 ) a étudié le mécanisme de cette synthèse dans le muscle, le foie et la pomme de terre au moyen du carbone radioactif marqué par $C^{14}$ . Il en a conclu que deux enzymes interviennent dans la réaction.

Le premier, la phosphorylase, allonge le polysaccharide par addition de molécules de glucose par l'intermédiaire du glucose - 1 - phosphate qui perd son groupement phosphoryle . Les ramifications des chaines se font par l'intermédiaire d'un second enzyme appelé " branching enzyme " ou enzyme Q dans la pomme de terre, ou amylo - (1,4 → 1,6) transglucosidase qui transforme la liaison $\alpha(1 \rightarrow 4)$ en $\alpha(1 \rightarrow 6)$ Il faut, pour que puisse se faire la ramification, une chaine de 11 à 21 unités de glucose dans le foie . D'autre part, la synthèse ne se réalise qu'avec la présence initiale dans le milieu, d'un " primer " ou " inducteur de modèle " qui peut être soit du glycogène, soit une amylopectine, c'est à dire un noyau central entouré de chaines latérales .

Dans ce processus, la phosphorylase ne sert qu'à catalyser l'interaction du glucose - 1 - phosphate avec les extrêmités non réductrices du polysaccharide dont les chaines s'allongent puis sont ramifiées par l'intermédiaire de l'amylo (1,4→1,6) - transglucosidase .

La dégradation et la synthèse du glycogène ne peut se réaliser que par un système de plusieurs enzymes qui sont respectivement la phosphorylase et l'amylo 1,6 glucosidase, la phosphorylase et l'amylo (1,4 → 1,6) transglucosidase .

La phosphorylase participe aux deux réactions et nous verrons que l'équilibre dépend d'un certain nombre de facteurs .

Le problème du clivage de la liaison glucosidique des polysaccharides par la phosphorylase a été étudié par COHN et CORI ( 1948 - 128 ) sur la phosphorylase a du muscle et celle de la pomme de terre au moyen de phosphate inorganique radioactif marqué $P^{32}$ .

L'incubation du glucose - 1 - phosphate, de phosphorylase a du muscle, et de phosphate inorganique radioactif, en absence de polysaccharide inducteur, ne se traduit par aucun échange entre le phosphore inorganique et organique ; d'autre part, aucun échange ne se fait entre le glucose radioactif marqué par $C^{14}$ et le glucose - 1 - phosphate en présence de phosphorylase a .

Aussi COHN ( 1949 - 129 ) a-t-il étudié le clivage du glucose - 1 - phosphate au moyen de l'oxygène radioactif, $O^{18}$ .

Il a montré que la phosphorylase attaque la liaison entre le carbone du glucose et l'oxygène du groupement phosphorique, (alors que la phosphatase attaque la liaison entre l'oxygène et le phosphore) .

Il considère que les phosphorylases sont des enzymes de transfert de groupement glucosyle, tandis que les phosphatases peuvent être considérées comme enzymes de transfert de groupement phosphoryle ( 1959 - 130 ) .

## 2 - Cinétique .

La réaction catalysée par la phosphorylase

glycogène + phosphate inorganique $\rightleftharpoons$ glucose - 1 - phosphate

est caractérisée par un équilibre très mobile . Il dépend de la concentration des produits de la réaction . La concentration molaire du glycogène variant très peu, la constante d'équilibre est fonction des concentrations en phosphate inorganique et en glucose - 1 - phosphate . Dans le sens de la dégradation, la réaction est immédiate lorsqu'on met en présence l'enzyme et le substrat (celui-ci contenant du glycogène et du phosphate inorganique ) .

Dans le sens de la synthèse, la réaction ne se fait pas si l'on met l'enzyme cristallisé en présence du glucose - 1 - phosphate . Des traces de glycogène ou d'amylopectine sont nécessaires et le taux maximum de la réaction est atteint avec une concentration de glycogène de 500 mg pour cent, pour la phosphorylase musculaire, et de 200 mg pour cent pour les autres enzymes ( CORI et CORI 1940 - 127 ) .

La méthode de mesure de l'activité enzymatique a été définie pour la phosphorylase a du muscle par CORI, CORI et GREEN ( 1943 - 131). D'autre part, nous savons, d'après les travaux de STETTEN et STETTEN ( 1958 - 40 ) effectués avec la phosphorylase musculaire de lapin et la phosphorylase hépatique de chien, que chacun de ces deux enzymes agit à une vitesse déterminée, qui est fonction de la grandeur de la molécule de glycogène mise en sa présence . La phosphorylase musculaire semble préférer les molécules les plus grandes, la phosphorylase hépatique, les molécules plus petites .

Nous allons voir que l'équilibre de la réaction est sous la dépendance d'un certain nombre de facteurs .

a - Action du pH .

HANES ( 1940 - 79 ) a souligné l'importance du pH sur la phosphorylase de pomme de terre . Cet auteur considère que l'équilibre dépend, non des concentrations de l'enzyme et des concentrations totales de phosphate inorganique et glucose - 1 - phosphate, mais des concentrations relatives des ions divalents :

$$K = \frac{(Po^4\ H)^{--}}{(C^6\ H\ "\ O^5.\ O\ PO^3)^{--}}$$

Lorsque le pH varie entre 5 et 7, la valeur de K est égale respectivement à 10,8 et 3,1 .

Pour les phosphorylases animales, CORI et CORI ( 1940 - 127 ) donnent les valeurs de K = 5,7 pour un pH = 6 et K = 2,7 pour pH = 7,6 . La valeur du pH, déterminée pour une activité maximum de la phosphorylase musculaire, établie par CORI, COLOWICK et CORI ( 1939 - 77 ) est située entre 7 et 8 . De part et d'autre, l'activité diminue de moitié, pour des pH de 5,8 et 9 .

En faisant varier le pH entre 7,6 et 6,4 dans un milieu contenant un homogénéisat de foie de rat, M. CORDIER ( 1956 - 132 ) a obtenu une forte diminution de la phosphorolyse du glycogène .

b - Action de la température .

Il a été montré que des changements de température influencent la vitesse de la glycogénolyse . Une élévation ou un abaissement de température, provoquent " ih vivo " , chez la grenouille ou les animaux hibernants, une accélération et un ralentissement de la glycogénolyse ( KEPINOV 1946 - 22 ; SMITH 1950 - 23 ; TROYER 1959 - 17 ) . L'hypothèse d'une action directe de la température sur l'augmentation de la glycogénolyse hépatique a été discutée et les travaux de TINDAL ( 1956 - 133 ) sur la production de glucose par des coupes de foie de grenouille, montrent l'existence d'une relation linéaire entre la température et la glycogénolyse . Le processus, étudié entre 7° et 21° C, révèle cependant une accélération dans la production de glucose au-dessus d'une température critique située entre 12° et 14° C .

Ces résultats, en accord avec ceux de SMITH ( 1952 b - 134 ) obtenus in vivo chez la grenouille, impliquent l'intervention de substances glycogénolytiques . Chez l'animal vivant, l'élévation de

température stimulerait la production de substances sympathomimétiques et nous verrons ultérieurement que de telles substances agissent sur les phosphorylases .

L'étude de la température sur la phosphorylase a du muscle faite par CORI, COLOWICK et CORI ( 1939 - 77 ) donne un coefficient de température très bas . Pour des valeurs comprises entre 20° et 37° C, le $Q_{10}$ est de 0,38 , 0,29 et 0,26 après des temps d'incubation de 30, 60 et 120 minutes .

SHAPIRO et WERTHEIMER ( 1943 - 120 ) ont obtenu une inactivation de la phosphorylase musculaire par chauffage de l'enzyme à 55° C pendant 20 minutes .

D'après GRILLO ( 1957 - 135 ) l'inactivation de la phosphorylase a advient à une température de 50° C lorsque l'enzyme y est maintenu pendant 30 minutes . A un pH de 9, 18, l'inactivation est maximum, à pH 7,40 elle est minimum .

Il est difficile de donner une température exacte de cette inactivation, car elle dépend de plusieurs facteurs . C'est ainsi que la présence de l'acide adénylique 0,004 M exerce un effet protecteur contre la chaleur .

c - Action des activateurs et des inhibiteurs .

Un certain nombre de substances chimiques ont été étudiées quant à leur pouvoir activateur sur les phosphorylases . Nous avons vu que l'acide adénylique est capable de réactiver la forme b inactive de la phosphorylase musculaire, en forme a active .

La cystéine et le glutathion activent la phosphorylase ( CORI et CORI 1940 - 127 ) et le deuxième empêche également l'inhibition de l'enzyme par le $Cu^{++}$.

Un certain nombre de métaux, tels que le $Mg^{++}$ , le $Mn^{++}$, le $Co^{++}$ sont des activateurs de la phosphorylase . Ces ions favorisent également la conversion du glucose - 1 - phosphate en glucose - 6 - phosphate et empêchent par ce fait, l'inhibition par compétition due à l'accumulation de glucose - 1 - phosphate dans le milieu au cours de la réaction .

Nous avons vu que l'ion $Mg^{++}$, qui peut être remplacé par l'ion $Mn^{++}$ est un élément indispensable à l'activité de la phosphorylase b kinase du muscle, ainsi que de la phosphokinase du foie, enzymes qui transforment la phosphorylase inactive en forme active ( CORI ,

COLOWICK et CORI 1939 - 77 ; FISCHER et KREBS 1955 - 98 ; COWGILL 1959 - 112 ; RALL, SUTHERLAND et WOSILAIT 1956 - 97 ; KREBS et FISCHER 1956 - 99 ; RALL, WOSILAIT et SUTHERLAND 1956 - 117 ; KREBS, GRAVES et FISCHER 1959 - 107 ) .

A pH = 7 , l'incubation d'extrait musculaire en présence d'ions $Ca^{++}$ provoque une activation de la phosphorylase - kinase habituellement inactive à ce pH . Cependant, à certaines concentrations, ces ions $Ca^{++}$ peuvent devenir inhibiteurs compétitifs vis à vis des ions $Mg^{++}$ . ( KREBS, GRAVES et FISCHER 1959 - 107 ; KREBS et FISCHER 1960 - 136 ) .

Les substances qui inhibent l'activité phosphorylasique peuvent être des métaux . Le mercure, l'argent, le cuivre inhibent la phosphorylase hépatique ( SUTHERLAND et WOSILAIT 1956 - 115 ) . Le zinc inhibe les phosphorylases du muscle lisse du gesier de pigeon ( BARGONI 1960 - 137 ) .

Le sulfate d'ammonium, le glycérophosphate, le phloridzoside ( dont l'action est contrebalancée par l'acide adénylique) sont des inhibiteurs non compétitifs du processus de phosphorolyse .

Le glucose - 1 - phosphate, le glucose sont des inhibiteurs compétitifs et le dernier inhibe la réaction dans les deux sens ( CORI, CORI et GREEN 1943 - 131 ) .

A ces substances on peut également ajouter le fructose, le mannose, le galactose, le glucose - 6 - phosphate et le mannose ( CORI et CORI 1940 - 127 ) .

Le versène inhibe la transformation de la phosphorylase c en phosphorylase b puis en phosphorylase a dans le muscle squelettique de homard ( COWGILL et CORI 1955 - 110 ) .

L'injection de fluorure à des lapins, par voie sous cutanée provoque une diminution du glycogène dans le foie, le muscle squelettique et cardiaque . Dans les états aigus, l'activité de la phosphorylase diminue dans le muscle mais reste inchangée dans le foie et le coeur tandis que dans les états chroniques, il n'y a pas d'effet dans la distribution histochimique de la phosphorylase et l'activité reste inchangée, sauf dans les aires de dégénérescence ( IWASE 1958 - 138 ) .

D'autre part, certains agents bloquant les groupements - SH, tels que les composés de l'arsenic trivalent ou la chloropicrine, influencent fortement la glycogénolyse par phosphorylation ( BERNARD HORN, KASWIN et SEEMAN 1949 - 139 ) .

Dans les plantes, SCHWIMMER (1957 - 140) a trouvé un activateur et un inhibiteur, séparables à partir de l'extrait de pomme de terre . L'activateur s'apparenterait à l'acide chlorogénique trouvé dans les épluchures de pomme de terre . Les acides caféiques et quiniques auraient des actions moins puissantes .

d - Action des ions sodium et potassium .

Les ions sodium et potassium ont une action particulièrement marquée vis à vis de la glycogénolyse .

Il a été mis en évidence que des coupes de foie de rats (maintenus à jeûn préalablement) mises en incubation dans un milieu riche en glucose ou en pyruvate, ne montrent pas de synthèse marquée du glycogène, lorsque la concentration en ions $Na^+$ est forte . La synthèse est observée lorsque le milieu est riche en ions $K^+$ . D'autre part, les coupes de foie incubées dans un milieu riche en sodium présentent une glycogénolyse plus rapide . Les ions $Na^+$ , entrés dans le liquide intracellulaire, paraissent accélérer l'activité de la phosphorylase dans le sens de la glycogénolyse .

Lorsque le milieu intracellulaire retrouve un taux normal de potassium, l'activité de la phosphorylase revient à sa valeur normale . ( CAHILL, ASHMORE, RENOLD et HASTINGS 1959 - 52 ) .

Ainsi plusieurs auteurs ont montré qu'une glycogénolyse accélérée dans le foie, induite par l'adrénaline, s'accompagne d'une libération de potassium dans le milieu extérieur ( D' SILVA 1954 - 141 , CRAIG 1958 - 142 ; 1959 - 143 ) .

Dans certaines circonstances, hypoxie, asphyxie et hypercarbie progressives on constate une diminution du potassium hépatique accompagnée d'une glycogénolyse accélérée alors que l'inverse se produit dans le myocarde ( PIERY 1957 - 13 ) .

D'après BRESCIANI et SGAMBATI ( 1960 - 144 ) , les concentrations en ions $Na^+$ et $K^+$ ont une influence directe sur le métabolisme du glycogène dans des coupes de foie de rats . En effet, l'irradiation par les rayons X à petites doses, provoque des altérations du mécanisme des échanges de ces deux ions entre les cellules et le milieu qui les entoure (réduction de la concentration intracellulaire du $K^+$, augmentation de celle du $Na^+$) qui sont en relation avec le métabolisme du glycogène . Dans un milieu riche en $Na^+$ et pauvre en $K^+$, il y a diminution du taux du glycogène, dans le tissu ( et vice versa) . Il y a donc altération de l'équilibre entre la glycogénolyse et la glycogénogénèse et il est probable que les proportions des deux ions, modifient le taux intracellulaire de phosphorylase active .

Dans un milieu riche en $Na^+$ et pauvre en $K^+$ , apparaît une brève stimulation de la glycogénogénèse, suivie d'une intense glycogénolyse (fait apparemment contradictoire, mais qui pourrait être expliqué par l'existence d'une concentration élevée de potassium dans le " plasma inter mitrochondial " se déchargeant d'abord dans la cellule avant d'en sortir) .

Les altérations électrolytiques dues à l'irradiation et par conséquent celles du métabolisme du glycogène, sont en effet compensées par l'incubation des coupes de foie dans des milieux riches en $K^+$ et pauvres en $Na^+$ .

D - Méthodes d'étude de l'activité de la phosphorylase .

On utilise actuellement des méthodes chimique ou histochimique pour la détection et la détermination de l'activité phosphorylasique d'un tissu .

Une méthode chimique, la plus ancienne, a été élaborée et expérimentée par CORI et ses collaborateurs pour déterminer l'activité enzymatique des phosphorylases purifiées hépatique et musculaire . La mesure était faite dans le sens anabolique, en dosant le phosphate inorganique libéré par le glucose - 1 - phosphate pour former du glycogène . Le milieu d'incubation contenait du glycogène à 1 pour cent et du glucose - 1 - phosphate , 0,016 M dans une solution tampon cystéine - glycérophosphate, de pH 6,8 . La mesure était faite à une température de 30° C et la réaction arrêtée au bout de 5 minutes d'incubation par l'acide trichloracétique, ( CORI, CORI et GREEN 1943 - 131 ; CORI, ILLINGWORTH et KELLER 1955 - 145 ; SUTHERLAND 1955 - 146 ) .

Le principe de cette méthode a été repris par BARGONI ( 1956 - 108 ; 1960 - 137 ) GRILLO ( 1957 - 135 ) et de nombreux autres expérimentateurs .

Une autre méthode chimique utilisée, sert à mesurer l'activité de l'enzyme dans le sens catabolique .

L'incubation de la phosphorylase purifiée ou d'un homogénéisat de tissu frais se fait dans un milieu contenant du glycogène et du phosphate inorganique . On dose le taux de phosphate inorganique disparu par formation de glucose - 1 - phosphate .

Cette méthode a été souvent utilisée pour mesurer l'intensité de la phosphorolyse dans les homogénéisats de foie ( OSTERN, HERBERT et

HOLMES 1939 - 147 ; DOETSCH 1945 - 148 ; STAEHELIN et VOGTLI 1948 - 149, CORDIER 1956 - 132) ou de muscle ( SMITS 1943 - 150 ; STAEHELIN et VOGTLI 1948 - 149 ; CORDIER et CORDIER 1957 - 151 ; THER et MULLER 1950 - 152 ) et d'autres tissus tels que le cerveau, le rein, le tissu cutané, ( SHAPIRO et WERTHEIMER 1943 - 120 ) .

La méthode histochimique est beaucoup plus récente . La détection de la phosphorylase a été faite pour la première fois sur des coupes de tissus végétaux par YIN et SUN en 1947 ( 153 ) . Pour pallier à la difficulté qu'il y a à détecter la formation de glycogène dans des tissus tels que le muscle ou le coeur, riches en cette substance et la facilité avec laquelle le glycogène formé se dissout dans le milieu d'incubation, des améliorations à cette méthode ont été apportées par TAKEUCHI et KURIAKI ( 1955 - 154 ) ; TAKEUCHI ( 1956 - 155 ) .

Ces expérimentateurs ont utilisé des coupes congelées et un milieu d'incubation contenant le glucose - 1 - phosphate, un inducteur de modèle, le glycogène, des activateurs ( acide adrénylique, insuline) un solvant organique ( éthanol ou méthanol) qui facilite le dépôt de glycogène in situ, sans diminuer l'activité de la phosphorylase .

TAKEUCHI et KINOSHITA ( 1956 - 156 ) ont amélioré cette technique en permettant de suivre les étapes de la formation du glycogène par le test à l'iode .

Une nouvelle technique histochimique a été récemment présentée par GUHA et WEGMANN ( 1960 - 119 ) . Elle est basée sur l'activation de la phosphorylase par la phosphokinase qui a été détectée non seulement dans le foie et le muscle mais également dans le cerveau, le cartilage, le muscle lisse et le rein.

Ainsi, les techniques histochimiques ont-elles mis en évidence l'activité phosphorylasique de nombreux tissus ( TAKEUCHI, HIGASHI et WATANUKI 1955 - 157 ) , du système de conduction cardiaque ( CARBONELL 1955 - 158 ) ; du cerveau ( FRIEDE 1959 - 123 ) ; de la peau et ses annexes ( ELLIS et MONTAGNA 1958 - 159 ) .

## E - Influence des hormones sur le métabolisme du glycogène et l'activité phosphorylasique .

On sait que l'équilibre des réactions de glycogénolyse et de glycogénogénèse est tributaire de l'action d'un certain nombre d'hormones dont les unes sont hyperglycémiantes (hormones médullo surrénaliennes) , les autres hypoglycémiantes (insuline) .

### 1 - Hormones médullo surrénaliennes .

Les hormones médullo surrénaliennes sont un mélange de deux substances, l'adrénaline et la noradrénaline .

En plus de leurs propriétés pharmacologiques bien connues (hypertension vasoconstriction périphérique, vasodilatation coronaire) elles ont une action sur le métabolisme des hydrates de carbone . Il est reconnu actuellement que l'adrénaline a une action glycogénolytique aussi bien dans le muscle que dans le foie .

Les effets métaboliques de l'adrénaline dans le muscle squelettique, le muscle lisse et le muscle cardiaque ont été étudiés " in vivo " et " in vitro " .

" In vivo " , le taux du glycogène dans le muscle squelettique du rat, après injection sous cutanée d'adrénaline à une dose moyenne de 0,2 mg / kg, diminue de façon déjà sensible en 15 minutes . La réserve peut être épuisée en 30 minutes à une heure . Il apparaît simultanément une forte quantité d'hexose monophosphate et d'acide lactique qui reste élevée pendant plusieurs heures après l'injection ( CORI et CORI 1931 - 160 ) .

D'après SOKAL et SARCIONE ( 1959 - 161 ) , l'effet glycogénolytique de l'adrénaline sur le glycogène musculaire et hépatique, par administration sous-cutanée ou intrapéritonéale est de même nature mais quantitativement différent . De petites doses, de 0,1 mg / kg, administrées par voie sous cutanée, provoquent la glycogénolyse dans le muscle sans produire d'effet dans le foie . Dans ce dernier, une dose de 6,0 mg / kg, administrée par voie sous-cutanée, est nécessaire pour produire un épuisement du glycogène (82%) ; par voie intrapéritonéale, les doses nécessaires sont plus faibles ( 0,4 mg / kg ) .

" In vitro " , l'action glycogénolytique de l'adrénaline a été observée sur le muscle squelettique de grenouille mis en incubation

dans une solution de Ringer contenant diverses concentrations d'adrénaline . Il y a formation accélérée d'hexose phosphate, plus importante en anaérobiose qu'en aérobiose ( HEGNAUER et CORI 1934 - 162 ) .

Des observations analogues ont été faites " in vitro " , sur le diaphragme de rat par WALAAS et WALAAS ( 1950 - 163 ) , STADIE , HAUGAARD et MARSCH ( 1951 - 164 ) .

Sur le muscle lisse le phénomène est identique . Il y a épuisement du glycogène dans l'utérus " in vivo " ,après injection intrapéritonéale d'adrénaline ( KOSTYO et LEONARD, 1955 - 165 ) mais rien après injection sous-cutanée .

Il est plus difficile de détecter une action nette dans le muscle cardiaque dont le métabolisme est particulier ( ELLIS, 1956 - 166 ) .

La noradrénaline a moins d'effet que l'adrénaline que ce soit dans le muscle strié, le muscle lisse ou le coeur . Des doses plus fortes doivent être administrées pour provoquer un effet notable ( BLOOM et RUSSEL 1955 - 167 ) .

Dans le foie, l'effet glycogénolytique de l'adrénaline a été mis en évidence par CORI en 1931 ( 160 ) .

Une revue détaillée de l'action de l'adrénaline a été faite par ELLIS en 1956 ( 166 ) . L'examen de l'ensemble des travaux de nombreux expérimentateurs, fait apparaître certaines contradictions, les uns ayant trouvé une augmentation de la glycogénolyse, les autres une diminution . L'accord est cependant réalisé sur le fait que de hautes doses d'adrénaline, administrées par voie intraveineuse, provoquent une vidange totale du foie, de son glycogène .

" In vivo ", chez le rat, SOKAL et SARCIONE ( 1959 - 161 ) ont observé qu'un épuisement de la réserve glycogénique du foie se produit après injection de 6 mg / kg par voie sous cutanée ou de 0,4 mg / kg par voie intrapéritonéale . La réponse du foie varie selon les conditions expérimentales car des doses modérées, administrées par voie sous cutanée à des rats à jeûn provoquent une augmentation du glycogène hépatique et une légère diminution transitoire, chez les animaux nourris .

Ces auteurs pensent que la concentration locale d'adrénaline dans le foie doit être suffisamment élevée pour induire la glycogénolyse,

cet organe ayant le pouvoir d'inactiver l'adrénaline et cette substance étant diluée dans le sang avant d'arriver au foie . La dose requise est en effet 5 à 10 fois plus élevée que celle qui est effective dans le muscle .

La glycogénolyse transitoire, qui a été observée avec de petites doses administrées par voie sous cutanée, serait expliquée par le fait que l'adrénaline stimule alors le système nerveux sympathique et par la suite la sécrétion de glucagon .

Des expériences réalisées " in vitro " ont confirmé l'action glycogénolytique directe de l'adrénaline dans le foie .

Les perfusions de foie isolé de rat, de grenouille, de chat, avec des solutions de Ringer glucosé, additionnées d'adrénaline augmentent le taux de la glycogénolyse, même en présence de fortes concentrations de glucose . La perte de glucose est accompagnée d'hyperkaliémie et d'une production accrue d'acide lactique et de ceto-acides . ( SOKAL, MILLER et SARCIONE 1958 - 168 ; CRAIG 1958 - 142 ; 1959 - 143 )

Des observations analogues ont été faites sur des coupes de foie de grenouille mises en incubation dans une solution de Ringer additionnée d'adrénaline par TINDAL ( 1956 - 133 ) .

La noradrénaline est moins active et dans tous les cas la glycogénolyse est moins élevée, même à de fortes doses ( SOKAL, MILLER et SARCIONE, 1958 - 168 ) .

En ce qui concerne le mécanisme d'action, WAJZER ( 1939 - 32 ) pense que l'adrénaline attaque le glycogène musculaire en libérant le desmoglycogène de ses liaisons protéiques, et le rend ainsi plus facilement attaquable .

Ce mécanisme n'est pas toujours accepté ; BLOOM, LEWIS , SCHUMPERT et SHEN ( 1951 - 28 ) , ont même trouvé que c'est la fraction libre du glycogène qui est attaquée .

D'autre part, les expériences de perfusion de foie de grenouille réalisées par KEPINOV ( 1938 - 169 ) ont montré que l'hormone antéhypophysaire était nécessaire à l'action de l'adrénaline . Cependant ces résultats ne sont pas en accord avec les perfusions de foie isolé de grenouille, rat, chat et les incubations de coupes de foie de rat, lapin, grenouille et chien, réalisées par d'autres auteurs et qui

montrent la capacité de l'adrénaline à accélérer la glycogénolyse, sans présence de l'hormone antihypophysaire ( ISSEKUTZ 1924 - 170 ; ISSEKUTZ et SZENDE 1934 - 171 ; CRAIG 1958 - 142 ; 1959 - 143 ; SOKAL, MILLER et SARCIONE 1958 - 168 ) .

Récemment, l'action de l'adrénaline a été étudiée au niveau de la cellule sur les divers systèmes enzymatiques qui règlent le métabolisme des hydrates de carbone .

Les travaux de CORI et CORI ( 1931 - 160 ) ayant mis en évidence l'accumulation d'hexose monophosphate dans le muscle après addition d'adrénaline, ont attiré l'attention sur le fait que l'action se porterait plutôt sur la glycogénolyse que sur la glycolyse .

SUTHERLAND et CORI ( 1951 - 113 ) ont étudié le mécanisme d'action de l'adrénaline dans le foie de lapin et montré que cette substance accélère la glycogénolyse, in vivo ou in vitro, en augmentant l'activité de la phosphorylase . Il en résulte une accumulation de glucose - 1 - phosphate et de glucose - 6 - phosphate . D'autre part, des expériences, réalisées sur des coupes de foie de lapin, au moyen du $P^{32}$, ont montré que l'adrénaline augmente l'activité de la phosphorylase, en stimulant la phosphokinase (enzyme réactivant la phosphorylase) ( SUTHERLAND et WOSILAIT 1956 - 115 ; WOSILAIT et SUTHERLAND 1956 - 116 ; RALL, SUTHERLAND et WOSILAIT 1956 - 117 ) .

Enfin, contrairement à ce qui avait été formulé quelques années auparavant, RALL, SUTHERLAND et BERTHET ( 1957 - 172 ) ont trouvé que l'intégrité des cellules hépatiques n'est pas indispensable et que la réponse aux hormones se ferait en deux étapes : il y aurait, dans l'homogénéisat, production d'un facteur stable à la chaleur, actif sans doute en quantité très faible .

Ce facteur influencerait la réactivation de la phosphorylase dans les fractions surnageantes (dans lesquelles les hormones sont inactives) par activation de la phosphokinase .

Un mécanisme identique serait mis en jeu dans le muscle squelettique et le muscle cardiaque . La proportion de phosphorylase existant sous forme active serait accrue par addition d'adrénaline dans le muscle squelettique et le diaphragme de rat, le muscle isolé de grenouille ( CORI et ILLINGWORTH 1956 - 102 ; LEONARD 1957 - 173 ) . L'adrénaline diminue le taux de l'inactivation lors de la fatigue consécutive à la stimulation .

CAHILL, ASHMORE, RENOLD et HASTINGS ( 1959 - 52 ) ont, à la suite des observations faites par différents auteurs et de leurs propres travaux, montré que, si l'adrénaline favorise l'action de la phosphorylase, elle le fait principalement dans le sens de la dégradation . Dans ce cas, la synthèse du glycogène peut se continuer par une autre voie, celle de l'uridine diphosphoglucose, aussi bien dans le foie que dans le muscle squelettique ( LELOIR et GOLDENBERG 1960 - 55 ; SCHMID, ROBBINS et TRAUT, 1959 - 68 ) .

Ainsi, l'augmentation du glucose sanguin s'effectue, après addition d'adrénaline, à la suite d'une rapide glycogénolyse, due tout d'abord à l'augmentation de l'activité de la phosphorylase et ensuite à la diminution d'activité de la glucokinase .

Dans le muscle squelettique qui ne contient pas de glucose - 6 - phosphatase, on sait que la glycogénolyse accélérée est suivie d'une hyperproduction, non de glucose mais de glucose - 1 - phosphate, de glucose - 6 - phosphate et d'acide lactique .

L'analyse du problème faite par ELLIS en 1956 ( 166 ) conduit à penser que l'adrénaline peut diminuer l'assimilation du glucose par les tissus périphériques et particulièrement par le muscle .

Ce phénomène a été mis en évidence " in vitro " sur le diaphragme de rat par WALAAS et WALAAS ( 1950 - 163 ) . Cependant, il est aussi possible que l'accumulation de glucose - 6 - phosphate inhibe l'hexokinase et empêche l'assimilation du glucose .

2 - Le glucagon .

Le glucagon est un facteur hyperglycémiant isolé du pancréas Son action glycogénolytique, dans le foie, est souvent comparée à celle de l'adrénaline ( CORNBLATH 1955 - 114 ; SUTHERLAND et WOSILAIT 1956 - 115 ; WOSILAIT et SUTHERLAND 1956 - 116 ; RALL, SUTHERLAND et WOSILAIT 1956 - 117 ; RALL, SUTHERLAND et BERTHET 1957 - 172 ; CRAIG 1958 - 142 ; MILLER, SOKAL et SARCIONE 1959 - 174 ) .

Cependant, l'injection simultanée d'insuline chez un lapin normal, empêche l'action hyperglycémiante du glucagon et la diminution du taux du glycogène .

INGLE, NEZAMIS et HUMPHREY ( 1953 - 175 ) , n'ont pas constaté d'hyperglycémie par le glucagon, chez les rats éviscérés auxquels on a administré du glucose, avec ou sans insuline . Le glucagon aurait une action uniquement hépatique .

Ces résultats sont contraire à ceux obtenus par PINCUS, GRICE, DUNN et RUTMAN ( 1955 - 176 ) sur le chien .

Cette différence, cependant, pourrait être due à l'impossibilité du glucagon (grosse protéine difficilement diffusible) à pénétrer dans la cellule musculaire .

3 - Hormones cortico-surrénaliennes .

Les hormones du cortex surrénal jouent un rôle extrêmement important dans le métabolisme des hydrates de carbone .

Chez les animaux surrénalectomisés, qui présentent généralement des symptômes de fatigue musculaire, il y a ralentissement de la glycogénogénèse hépatique et musculaire ( CORI et CORI 1927 - 177 ) hypoglycémie ( BRITTON, SILVETTE, KLINE 1938 - 178 ) ainsi qu'un abaissement du taux des composés phosphorés ( OCHOA et GRANDE 1932 - 179 ; MONTIGEL et VERZAR 1943 - 180 ; STAEHELIN et VOGTLI 1948 - 149 ; TROYER 1959 - 17 ) .

On a constaté que la glycogénogénèse est ralentie, non seulement à partir du glucose mais aussi à partir de l'acide pyruvique et de l'acide lactique .

Ces troubles ont été imputés à une carence en corticostéroïdes, car l'administration de ces substances, après surrénalectomie, rétablit les réserves glycogéniques du foie et du muscle ainsi qu'un niveau normal de la glycémie .

L'action de la désoxycorticostérone ou de la cortisone dépend des modalités de l'expérimentation, des doses administrées, soit à l'animal entier, soit sur un organe isolé .

CORDIER, DESSAUX et PERES ( 1951 - 181 ) ont trouvé une augmentation du taux de la réserve glycogénique du coeur après administration de doses faibles de désoxycorticostérone .

CORDIER, BANGE et PERES ( 1961 - 182 ) n'obtiennent pas de modification de la glycémie avec la désoxycorticostérone ( minéralocorticoïde) quelque soit la dose employée, tandis que la cortisone et l'hydrocortisone (glycocorticoïdes) déclenchent une hyperglycémie .

Récemment, PERES, ZWINGELSTEIN et BANGE ( 1961 - 183 ) ont montré que l'aldostérone augmente le dépôt de glycogène hépatique chez le rat normal ou surrénalectomisé, ainsi que le niveau de la glycémie .

En ce qui concerne l'absorption du glucose, CORDIER, CHANEL et PERES ( 1951 - 184 ) ont constaté que de faibles doses de β - d - glucoside de désoxycorticostérone accélèrent le processus .

Après surrénalectomie, MONTIGEL et VERZAR ( 1943 - 180 ) DOETSCH ( 1945 - 148 ) ; STAEHELIN et VOGILI ( 1948 - 149 ) observent une diminution de la phosphorolyse musculaire . L'administration de désoxycorticostérone restaure la vitesse de phosphorylation dans le muscle de chat surrénalectomisé ( MONTIGEL et VERZAR 1943 - 180 ; STAEHELIN et VOGTLI 1948 - 149 ) résultats non confirmés par THER et MULLER ( 1950 - 152 ) ; SHAPIRO et WERTHEIMER ( 1943 - 120 ) ; RIESSER ( 1943 - 185 ) SMITS ( 1943 - 150 ) qui ne trouvent pas de différences entre les rats normaux et surrénalectomisés .

Au niveau du foie, le processus de phosphorolyse est diminué après surrénalectomie ( DOETSCH 1945 - 148 ; STAEHELIN et VOGTLI 1948 - 149 ; SORENSEN 1957 - 186 ; OSTERN, HERBERT et HOLMES, 1939 - 147 ) tandis que des souris, ayant une tumeur du foie sécrétant des corticostéroïdes, présentent une augmentation de l'activité de la phosphorylase ( SCHULL, CAHILL, GADSDEN et MAYER 1956 - 187 ) . Chez le rat, des doses appropriées de désoxycorticostérone ou de cortisone accélèrent la vitesse de la phosphorolyse du glycogène hépatique ( M. CORDIER 1956 - 132 ) .

Pour CAHILL, ASHMORE, RENOLD et HASTINGS ( 1959 - 52 ) l'administration de glucocorticoïdes augmente la gluconéogénèse par augmentation de l'activité de la glucose - 6 - phosphatase, tandis que celle de la glucokinase reste inchangée . La surrénalectomie ralentirait également l'apport des précurseurs du métabolisme du glycogène, à partir des tissus périphériques, vers le foie .

4 - Insuline .

On connait depuis longtemps l'effet hypoglycémiant de l'insuline . Cette hormone agit sur le métabolisme des hydrates de carbone en favorisant la glucogénogénèse .

Les animaux éviscérés ou hépatectomisés présentent de l'hypoglycémie, en réponse à l'insuline . Son action n'est donc pas limitée au foie mais elle se manifeste au niveau des tissus périphériques et des muscles où elle facilite l'utilisation du glucose et le dépôt de glycogène .

Ce processus a été mis en évidence sur le diaphragme isolé de rat par GEMMILL et HAUSMANN ( 1941 - 188 ) , WALAAS et WALAAS ( 1952 - 189 ) ; SPIRO, ASHMORE et HASTINGS ( 1958 - 190 ) ; ainsi que dans le coeur perfusé de rat par BLEEHEN et FISCHER ( 1954 - 191 ) .

L'insuline ne semble pas avoir d'action directe dans le foie . Malgré les expériences de perfusion de foie de grenouille qui ont montré l'action antiglycogénolytique de l'insuline ( KEPINOV , 1939 - 192 ) , il n'y a aucune modification de la glycogénolyse lors de l'addition d'insuline à des coupes de foie de grenouille mises en incubation dans le Ringer ( TINDAL 1956 - 133 ) .

SOKAL, MILLER et SARCIONE ( 1958 - 168 ) n'ont pas montré de changement significatif de la synthèse du glycogène du foie de rat perfusé avec une solution riche en glucose, avec ou sans insuline . Chez le chien, il n'y a aucun changement dans la production de glucose après perfusion d'insuline dans la veine porte ( FINE et WILLIAMS 1960 - 193 ) .

SPIRO, ASHMORE et HASTINGS ( 1958 - 190 ) comparant les effets de l'hormone sur le diaphragme et le foie de rat, pensent que l'effet métabolique se manifeste immédiatement sur le diaphragme, de façon adaptative et secondaire dans le foie .

Diverses hypothèses ont été émises sur le mécanisme d'action de l'insuline .

Du fait que cette action se limite à l'utilisation du glucose et le dépôt de glycogène, certains auteurs ont pensé que l'insuline agirait en augmentant le taux de phosphorylation du glucose par l'hexokinase aussi bien dans le foie que dans le muscle .

Pour CAHILL, ASHMORE, RENOLD et HASTINGS ( 1959 - 52 ) , chez les animaux diabétiques, l'activité de la glucokinase hépatique tombe à 1/5 ou 1/10 de sa valeur normale tandis que celle de la glucose - 6 - phosphatase double . L'administration d'insuline restaure la phosphorylation et diminue l'activité de la glucose - 6 - phosphatase .

Pour certains auteurs l'action de l'insuline sur l'hexokinase ( KRAHL et CORI 1947 - 194 ) serait tributaire de l'influence secondaire des autres hormones, hypophysaires ( KRAHL et PARK, 1948 - 195 ) ou corticosurrénaliennes ( COLOWICK, CORI et SLEIN 1947 - 196 ) . Pour d'autres, l'insuline agirait sur le transport des sucres et faciliterait leur pénétration et par là leur utilisation ( LEVINE, GOLDSTEIN HUDDLESTUN et KLEIN 1950 - 197 ; GOLSTEIN, HENRY, HUDDLESTUN et LEVINE 1953 - 198 ) .

5 - Hormones hypophysaires

On a pensé qu'une hormone antéhypophysaire était indispensable à l'action glycogénolytique de l'adrénaline . Appelée hormone glycogénotrope, elle n'est pas capable elle-même de déclencher la glycogénolyse dans le foie de grenouille ( KEPINOV 1937 - 199 ; 1939 - 200 ; 1946 - 22 ) .

Son action hyperglycémiante diabétogène a été montrée chez le crapaud par HOUSSAY et BIASSOTTI et RIETTI ( 1933 - 201 ) ; HOUSSAY et LELOIR ( 1935 - 202 ) .

Un autre facteur extrait de l'hypophyse, appelé hormone de croissance, manifesterait son influence sur le métabolisme des hydrates de carbone en facilitant l'accumulation de glycogène dans le muscle squelettique, le diaphragme et le coeur chez le rat, sans provoquer de changement notable dans le foie . ( ILLINGWORTH et RUSSEL 1951 - 203 ) . Les travaux de ALTSZULER, STEELE, DUNN, WALL et de BODO ( 1959 - 204 ) ont montré également que le chien hypophysectomisé est particulièrement sensible à l'insuline mais que ces animaux traités par l'hormone de croissance, retrouvaient un pouvoir d'utilisation normal du glucose .

D'autre part, l'hypophysectomie chez le rat, empêche cet animal de maintenir une glycémie normale . Chez ces animaux, il y a une diminution de l'activité de la glucose - 6 - phosphatase, enzyme de conversion du glucose - 6 - phosphate en glucose libre . Le manque d'hormone de croissance, affecte également les enzymes hépatiques impliqués dans le mécanisme de la glycogénolyse et glyconéogénèse (glucose 6 phosphatase, phosphoglucomutase, fructose 1 - 6 phosphatase, phosphohexose -isomérase) . Cette action pourrait s'exercer, soit directement, soit par l'intermédiaire de la glande surrénale ( WEBER et CANTERO 1959 - 205 - 206 ) .

Il faut entre autre rappeler que l'hypophyse exerce un contrôle général des sécrétions hormonales susceptibles de régler le métabolisme des hydrates de carbone .

6 - Hormone thyroïdienne .

Les altérations dans la sécrétion d'hormone thyroïdienne sont une des causes de perturbation de la consommation d'oxygène . Du point de vue du métabolisme des hydrates de carbone, il ne semble pas que la thyroxine ait une action particulière .

In vitro, cette hormone n'a pas modifié la courbe de glycogénolyse provoquée par des coupes de foie de grenouille ( TINDAL 1956 - 133 ) incubées dans une solution de Ringer .

Cependant, MACHO ( 1958 - 207 ) a montré que des lapins thyroïdectomisés présentent une diminution de coefficient d'assimilation du glucose, réversible après administration de thyroxine . D'après les expériences réalisées in vivo sur le rat, FAIRHURST, ROBERTS et SMITH ( 1959 - 208 ) , l'injection de thyroxine diminue les réserves de glycogène en agissant sur les systèmes de phosphorylation oxydative mitochondriaux de la cellule .

7 - Hormones sexuelles .

Comme les hormones surrénaliennes, les hormones sexuelles paraissent avoir une action sur la glycogénogénèse . Les analogies structurales de ces substances ont incité les expérimentateurs à établir des comparaisons entre leur intensité d'action.

SCHUMANN ( 1940 - 209 ) a étudié sur la musculature squelettique et cardiaque du rat, l'influence des hormones surrénaliennes et de la testostérone sur le glycogène et les composés phosphorés . Il a montré que la castration entraine une diminution du taux du glycogène qui est rétabli par l'administration de testostérone .

MONTIGEL ( 1945 - 210 ) trouve une diminution de la phosphorylation du glycogène musculaire chez les animaux surrénalectomisés, rétablie à son niveau normal par la désoxycorticostérone, plus faiblement par la progestérone, à peine par la testostérone et nullement par l'oestradiol .

Il semble donc que ces substances aient une action analogue aux hormones surrénaliennes, mais beaucoup moins importante .

Récemment, WALTER ( 1959 - 124 ) a montré, par la technique histochimique, sur des rats, que les oestrogènes et la progestérone augmentent l'activité de la phosphorylase dans l'utérus, particulièrement dans les couches musculaires longitudinales externes, plus faiblement dans les couches musculaires circulaires internes .

# PREMIERE PARTIE

## METHODES EMPLOYEES

### I - ANIMAUX D'EXPERIENCE -

Nous avons utilisé des Grenouilles vertes " Rana esculenta L " . Ces animaux étant pris à l'état sauvage, l'approvisionnement ainsi que la conservation sont assez difficiles . Nous avons donc opéré sur des lots différents mais provenant tous d'Europe Centrale .

Les Grenouilles étaient conservées dans des viviers maintenus humides par un filet d'eau courante . La température ambiante était de 13°C à 14°C en toutes saisons . Nous les avons toujours laissées au jeûne pendant huit jours avant l'expérience .

Nous nous sommes assurée qu'il n'y avait pas de relation entre le taux des substances étudiées, le sexe et le poids des animaux .

En ce qui concerne le sexe des Grenouilles, GOLDFEDEROVA ( 1926 - 19 ) trouve que chez " Rana fusca " , le mâle a plus de réserves de glycogène que la femelle, tandis que chez " Rana esculenta " , c'est la femelle qui en a le plus . SMITH ( 1950 - 23 ) signale que chez la Grenouille " Rana temporaria " , les réserves de glycogène se font rapidement chez le mâle pendant le mois de Septembre tandis qu'elles se poursuivent jusqu'en Octobre chez la femelle sans être aussi importantes .

Nos expériences ne nous montrent pas de différences significatives entre les Grenouilles mâles et femelles ( "Rana esculenta"), qu'il s'agisse du glycogène hépatique ou musculaire chez les animaux normaux (tableau 1) ou soumis à l'anoxie (tableau 3) .

Tableau 1

| Tissu | Sexe | N | Glycogène mg pour 100 g de tissu frais | d | t |
|---|---|---|---|---|---|
| Foie | M | 7 | 5.947 ± 1.150 | 281 | 0,2 |
| | F | 5 | 6.228 ± 509 | | |
| Muscle | M | 6 | 867 ± 146 | 193 | 1,2 |
| | F | 5 | 674 ± 52 | | |

:ogène hépatique et musculaire chez les Grenouilles normales mâles et femelles
$\lambda = 2.2$

Tableau 2

| Tissu | Sexe | N | Glycogène mg pour 100 g de tissu frais | d | t |
|---|---|---|---|---|---|
| Foie | M | 6 | 4.352 ± 523 | 1969 | 3,2 |
| | F | 6 | 2.383 ± 327 | | |
| Muscle | M | 6 | 712 ± 89 | 218 | 1,6 |
| | F | 6 | 494 ± 100 | | |

:ogène hépatique et musculaire chez les Grenouilles asphyxiques mâles et femelles
$\lambda = 2.2$

Tableau 3

| Tissu | Sexe | N | Glycogène mg pour 100 g de tissu frais | d | t |
|---|---|---|---|---|---|
| Foie | M | 7 | 3.717 ± 427 | 871 | 1,0 |
| | F | 5 | 2.846 ± 846 | | |
| Muscle | M | 7 | 752 ± 101 | 262 | 2.07 |
| | F | 5 | 490 ± 50 | | |

:ogène hépatique et musculaire chez les Grenouilles anoxiques mâles et femelles
$\lambda = 2.2$

Nous avons noté une différence un peu plus importante dans le taux du glycogène hépatique de la Grenouille asphyxiée, mais il nous est difficile de dire si elle est vraiment significative (tableau 2) .

Les dosages du glucose sanguin ne nous ont pas montré de différence entre les deux sexes . SCOTT et KLEITMANN ( 1921 - 211 ) ont trouvé une légère différence chez " Rana pipiens ", la glycémie de la femelle étant plus élevée que celle du mâle, mais cette différence est minime (7 mg %) . D'autre part ZWARESTEIN et BOSMAN ( 1932 - 212 ) n'ont trouvé aucune différence chez " Xenopus laevis " .

Nos résultats (tableau 4) ne révèlent aucune modification de la glycémie .

Le tableau 5 donne les valeurs obtenues pour la lactacidémie . On ne peut affirmer que la différence est significative chez les animaux normaux, les autres séries étant beaucoup plus homogènes .

Les expériences réalisées pour déterminer la vitesse de la phosphorolyse du glycogène donnent des résultats identiques pour les Grenouilles des deux sexes . Les résultats sont donnés dans les tableaux 6, 7 et 8 .

D'autre part, nous nous sommes efforcée de prendre des animaux ayant des poids aussi voisins que possible . Les graphiques 1, 2, 3 et 4, montrent que les substances étudiées sont réparties au hasard et que le poids de l'animal n'a pas de relation avec les variations individuelles.

Un troisième facteur susceptible d'introduire des variations dans nos résultats a attiré notre attention.

Nous savons que chez les animaux hibernants le taux des hydrates de carbone varie avec les saisons . L'animal accumule des réserves de glycogène à l'automne . Ces réserves sont remises progressivement en circulation dans l'organisme au cours de l'hibernation . Ce phénomène a été étudié avec précision par TROYER ( 1959 - 17 ) chez la Chauve-souris ; et dans le foie de mammifères hibernants tels que le hérisson, le nyctéreute, le spermophile, la marmotte et le lérot par FRIANT ( 1959 - 16 ) qui en examine l'anatomie et l'histologie .

Chez la grenouille, ce phénomène déjà observé par Cl. BERNARD ( 1859 - 1 ) a été confirmé par de nombreux auteurs tels que SCHIFF ( 1859 - 213 ) ; PFLUGER ( 1898 - 214 ) ATHANASIU ( 1899 - 18 ) GAUTIER ( 1922 - 215) SAHYUN ( 1931 - 216) KEPINOV ( 1946 - 22 ) KEPINOV ( 1947 - 217 ) SMITH ( 1952 b - 134 ) TINDAL ( 1956 - 133 ) .

Chez la grenouille " Rana esculenta " , GOLDFEDEROVA ( 1926 - 19 ) estime que le taux de glycogène atteint un minimum au moment de la reproduction, en Juillet .

Or, nos expériences ont été réalisées à des époques différentes mais elles ont été toujours comprises entre les mois d'Octobre et Mai . D'autre part chaque série d'expériences a toujours été complétée par des mesures faites chez des animaux témoins .

Tableau 4

| Animaux | Sexe | N | Glycémie g pour 1.000 $cm^3$ | d | t |
|---|---|---|---|---|---|
| Normaux | M | 10 | 0.426 ± 0.065 | 0.051 | 0.536 |
| | F | 5 | 0.477 ± 0.032 | | |
| Asphyxiques | M | 9 | 1.208 ± 0.191 | 0.531 | 1.938 |
| | F | 6 | 1.736 ± 0.167 | | |
| Anoxiques | M | 8 | 1.323 ± 0.132 | 0.171 | 1.042 |
| | F | 7 | 1.152 ± 0.097 | | |

Glycémie chez les Grenouilles mâles et femelles

$\lambda$ = 2.160

Tableau 5

| Animaux | Sexe | N | Acide lactique mg pour 1.000 $cm^3$ | d | t |
|---|---|---|---|---|---|
| Normaux | M | 9 | 324 ± 52 | 115 | 2.16 |
| | F | 11 | 209 ± 22 | | |
| Asphyxiques | M | 4 | 2.473 ± 756 | 313 | 0.43 |
| | F | 6 | 2.160 ± 405 | | |
| Anoxiques | M | 2 | 2.382 ± | 349 | |
| | F | 8 | 2.033 ± 254 | | |

Lactacidémie chez les Grenouilles mâles et femelles

$\lambda$ = 2.160

Tableau 6

| Animaux | Sexe | N | p.100 de phosphore disparu 30 min. | d | t |
|---|---|---|---|---|---|
| Normaux | M | 10 | $50.8 \pm 1.7$ | 1.6 | 0.5 |
| | F | 12 | $52.4 \pm 2$ | | |
| Asphyxiques | M | 5 | $35.0 \pm 3.1$ | 9.8 | 2.04 |
| | F | 6 | $25.2 \pm 3.6$ | | |
| Hypercarbiques | M | 10 | $38.1 \pm 1.5$ | 1.7 | |
| | F | 2 | 39.8 | | |

Vitesse de phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de foie chez les Grenouilles mâles et femelles

① $\lambda = 2.08$
② $\lambda = 2.26$

Tableau 7

| Animaux | Sexe | N | p. 100 de phosphore disparu en 30 min. | d | d' |
|---|---|---|---|---|---|
| Normaux | F | 10 | $51.6 \pm 2.7$ | 28.5 | 27.0 |
| Anoxiques | F | 10 | $23.1 \pm 3.9$ | | |

Vitesse de phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de foie chez les Grenouilles normales et anoxiques

d = différence entre deux séries de 10 femelles

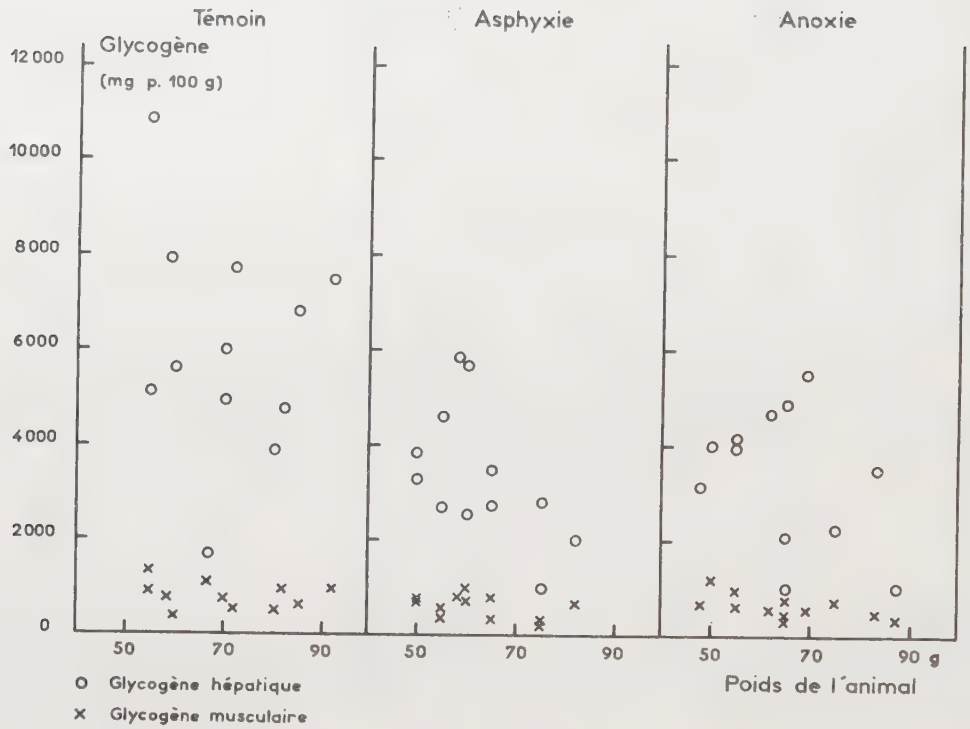
d' = différence entre deux séries de 10 femelles + 1 mâle

Tableau 8

| Animaux | Sexe | N | p. 100 de phosphore disparu en 30 min. | d | t |
|---|---|---|---|---|---|
| Normaux | M | 6 | $36.7 \pm 2.2$ | 3.3 | 1.0 |
| | F | 6 | $33.4 \pm 2.6$ | | |
| Asphyxiques | M | 4 | $19.9 \pm 2.8$ | 4.1 | 1.1 |
| | F | 8 | $24.0 \pm 2$ | | |
| Anoxiques | M | 5 | $21.2 \pm 1.7$ | 2.9 | 1.3 |
| | F | 7 | $24.1 \pm 1.6$ | | |
| Hypercarbiques | M | 8 | $32.6 \pm 1.9$ | 0.1 | 0.03 |
| | F | 4 | $32.7 \pm 1.7$ | | |

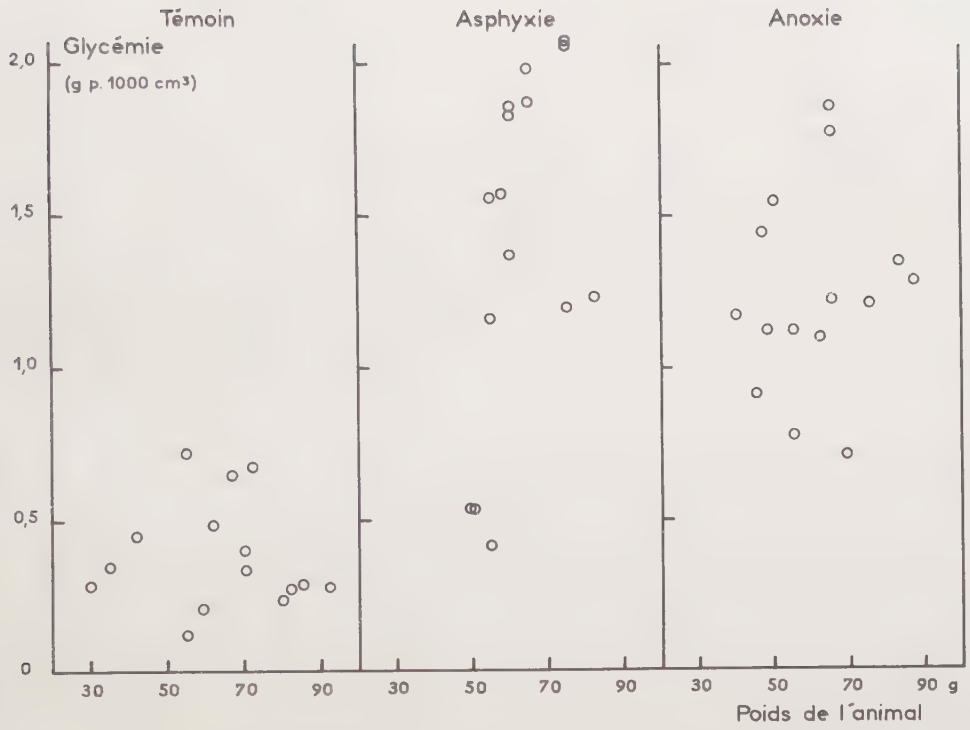
tesse de phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de muscle chez les Grenouilles mâles et femelles

$\lambda = 2.2$



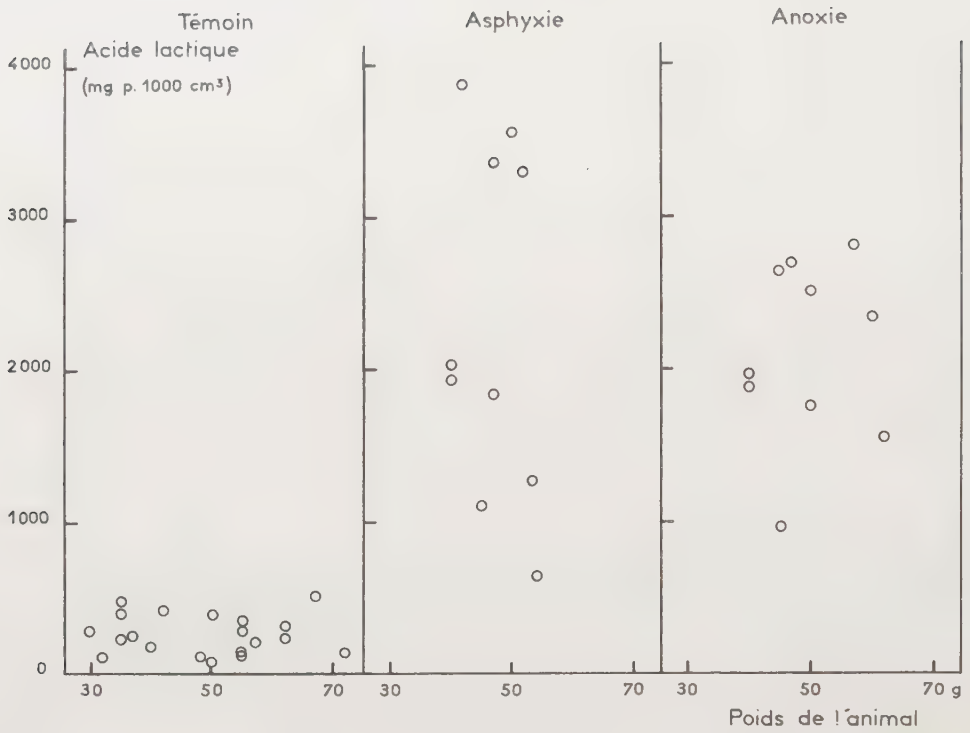

Graphique 1

TAUX DU GLYCOGENE HEPATIQUE ET MUSCULAIRE CHEZ LA GRENOUILLE NORMALE, ASPHYXIQUE et ANOXIQUE EN FONCTION DU POIDS DE L'ANIMAL



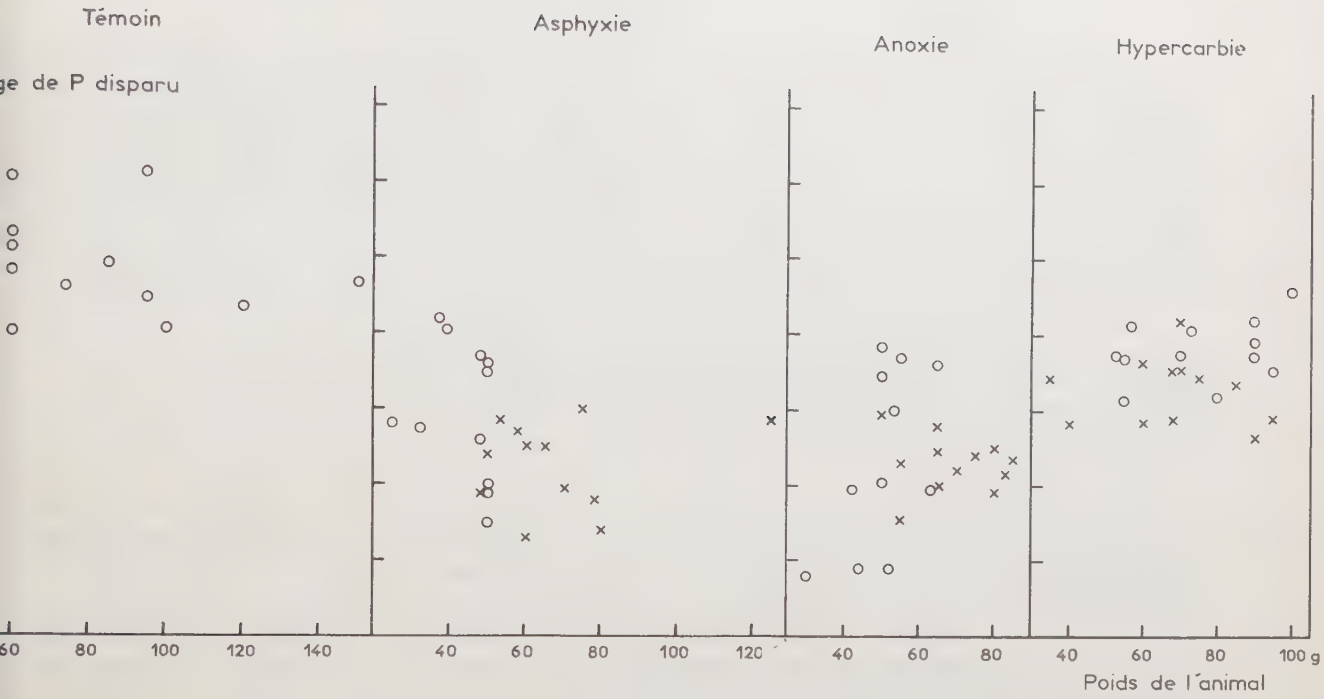

Graphique 2

GLYCEMIE CHEZ LA GRENOUILLE NORMALE, ASPHYXIQUE
ET ANOXIQUE EN FONCTION DU POIDS DE L'ANIMAL




Graphique 3

LACTACIDEMIE CHEZ LA GRENOUILLE NORMALE, ASPHYXIQUE ET ANOXIQUE EN FONCTION DU POIDS DE L'ANIMAL




Graphique 4

SSE DE PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE PAR DES HOMOGENEISATS DE FOIE ET
USCLE DE GRENOUILLE NORMALE, ASPHYXIQUE, ANOXIQUE ET HYPERCARBIQUE

Pourcentage de phosphore disparu après 30 minutes

## II - DISPOSITIF POUR L'ASPHYXIE ET L'ANOXIE DES ANIMAUX - ANALYSE DES ATMOSPHERES -

### A - Dispositif pour l'asphyxie et l'anoxie des animaux .

Dans toutes nos expériences nous avons employé le même dispositif . Aussi bien pour l'asphyxie que pour l'anoxie, les animaux sont enfermés dans une enceinte constituée par un bocal de 500 cm3 fermé hermétiquement par un bouchon de caoutchouc . Celui-ci est traversé par deux tubes en verre . Le premier, vers l'extérieur, est muni d'un tube de caoutchouc fermé par une pince à vis, le deuxième, vers l'intérieur du flacon, est muni d'un petit ballon de caoutchouc destiné à compenser la dépression qui se créée progressivement au cours de l'expérience.

Pour les expériences d'anoxie progressive, nous avons fixé à la paroi du bocal, un petit sachet de chaux sodée de façon à fixer le gaz carbonique produit par les animaux . Une petite plaque en nylon empêche l'animal d'être en contact avec la chaux sodée .

La capacité de ce bocal a été choisie pour obtenir une asphyxie ou une anoxie poussée et de longue durée, (24 heures) . La température de l'expérience a été fixée également une fois pour toutes entre 18° et 20° C. Les animaux sont placés par deux dans l'enceinte et utilisés peu avant la mort . Nous avons essayé de les prendre lorsqu'ils présentent les mêmes symptômes . Après une période moyenne de 24 heures, les animaux présentent un arrêt des mouvements respiratoires pendant une heure environ, suivie de spasmes et de raidissement des pattes postérieures . Puis ils s'allongent et se renversent plusieurs fois sur le dos . Nous avons observé qu'après cette période les grenouilles ne réagissent plus et deviennent atones . Si on les remet à l'air elles récupèrent progressivement, si l'on poursuit l'expérience elles meurent quelques minutes après . Nous les avons prises lorsqu'elles deviennent atones . Lorsque nous opérerons de façon différente nous le signalerons au cours de notre exposé . Notons que ces symptômes ressemblent aux spasmes insuliniques provoqués chez ce même animal et signalés par HUXLEY et FULTON ( 1924 - 218 ) OLMSTED et LOGAN ( 1923 - 219) .

### B - Analyse des atmosphères .

Le prélèvement du gaz contenu dans le bocal a été fait dans des ampoules contenant une solution de chlorure de Calcium saturée et acidifiée.

Nous avons employé pour les dosages :

- l'eudiomètre de HALDANE - PLANTEFOL ( 1933 - 220 )
- l'appareil de VAN SLYKE et SENDROY ( 1932 - 221 )

Les pourcentages d'oxygène et de gaz carbonique trouvés dans l'enceinte ont été déterminés un certain nombre de fois : les résultats sont mentionnés dans les tableaux 9 et 10 .

Dans le cas de l'asphyxie progressive, l'enceinte renferme en moyenne 3,05 pour 100 d'oxygène et 12,4 pour 100 de gaz carbonique .

Dans le cas de l'anoxie, il reste un peu moins d'oxygène, la valeur moyenne est de 1,18 pour 100 .

Nous avons essayé de voir s'il existe une relation entre le pourcentage d'oxygène dans le milieu et la durée de survie des animaux . Le graphique 5 montre une répartition des points nettement axée sur une ligne ascendante dans le cas de l'asphyxie . Les animaux qui meurent le plus vite ont consommé le plus d'oxygène et inversement . Cela est dû vraisemblablement à la présence de l'anhydride carbonique . En effet dans le cas de l'anoxie le phénomène est beaucoup moins accentué .

Nous avons procédé d'une manière un peu différente lorsque nous avons déterminé la lactacidémie .

Un premier lot a été sacrifié suivant le processus précédent .

Un deuxième lot a été sacrifié lorsque les grenouilles cessaient leurs mouvements respiratoires . Les tableaux 11 et 12 indiquent les pourcentages d'oxygène et d'anhydride carbonique restant dans l'atmosphère au moment du retrait des animaux . En asphyxie il reste en moyenne 4,58 pour 100 d'oxygène et 10,2 pour 100 d'anhydride carbonique . En anoxie il reste 4,8 pour 100 d'oxygène .

Un troisième lot a été sacrifié au bout de 15 heures .

En asphyxie il reste en moyenne 5,4 pour 100 d'oxygène et 9,8 pour 100 d'anhydride carbonique . En anoxie il reste 8,8 pour 100 d'oxygène . Ces résultats sont donnés dans les tableaux 13 et 14 .

## III - METHODES DE DOSAGE -

### A - Dosage du glycogène .

Le dosage du glycogène dans les tissus a été effectué par de nombreux auteurs . Toutes les techniques utilisées sont issues d'un même principe proposé par PFLUGER ( 1903 - 222 ) : dissolution du tissu dans la potasse à 60%, puis précipitation du glycogène par l'alcool à 95% . Celui-ci dissous dans l'eau est hydrolisé en milieu chlorhydrique et le glucose libéré est dosé par une méthode au cuivre .

Tableau 9

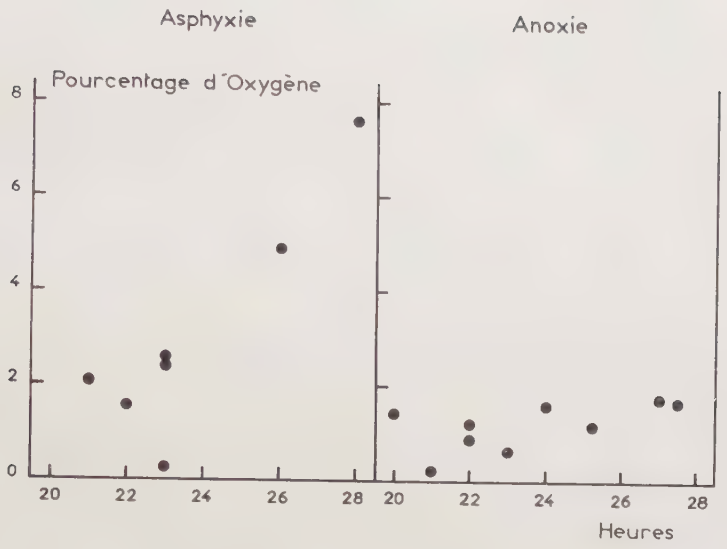
| N | Survie | $O^2$ % | $CO^2$ % |
|---|---|---|---|
| 95 - 96 | 22 h | 1.57 | 13.55 |
| 420 - 421 | 23 h | 2.58 | 13.49 |
| 423 - 424 | 23 h | 0.29 | 14.89 |
| 425 - 426 | 26 h | 4.87 | 10.90 |
| 427 - 428 | 23 h | 2.40 | 13.30 |
| 128 | 28 h | 7.60 | 8.40 |
| 130 - 131 | 21 h | 2.10 | 12.30 |
| Moyennes | | 3.05 | 12.40 |
| Ecart - type | | 2.4 | 2.1 |
| Erreur standard de la moyenne | | 0.96 | 0.80 |

Composition gazeuse des atmosphères asphyxiques et temps de survie des animaux .

Tableau 10

| N | Survie | $O^2$ % | $CO^2$ % |
|---|---|---|---|
| 590 | 23 h | 0.64 | 0.66 |
| 400 - 403 | 21 h | 0.24 | 1.4 |
| 410 - 411 | 22 h | 0.90 | 0.7 |
| 546 - 545 | 20 h | 1.40 | 0 |
| 549 | 25 h 15 | 1.20 | 0 |
| 553 | 22 h | 1.20 | 0 |
| 554 | 27 h | 1.75 | 0.25 |
| 555 | 27 h 30 | 1.70 | 0.18 |
| 562 | 24 h | 1.60 | 0 |
| Moyennes | | 1.18 | 0.10 |
| Ecart - type | | 0.51 | |
| Erreur standard de la moyenne | | 0.17 | |

Composition gazeuse des atmosphères anoxiques et temps de survie des animaux .




Graphique 5

POURCENTAGE D'OXYGENE RESTANT DANS L'ATMOSPHERE EN FONCTION DE LA DUREE DE SURVIE DES GRENOUILLES SOUMISES A L'ASPHYXIE OU A L'ANOXIE PROGRESSIVES

Tableau 11

| N | Survie | $O^2$ % | $CO^2$ % |
|---|---|---|---|
| 126 | 29 h | 4.00 | 10.3 |
| 178 - 179 | 23 h30 | 5.20 | 9.2 |
| 182 - 183 | 20 h | 4.20 | 10.4 |
| 188 | 23 h | 4.30 | 10.2 |
| 190 - 191 | 23 h | 5.20 | 10.9 |
| Moyennes | | 4.58 | 10.2 |
| Ecart - type | | 0.44 | 0.61 |
| Erreur standard de la moyenne | | 0.20 | 0.28 |

Composition gazeuse des atmosphères asphyxiques et temps de survie

Tableau 12

| N | Survie | $O^2$ % | $CO^2$ % |
|---|---|---|---|
| 174 - 175 | 21 h | 4.8 | 0 |
| 76 - 77 | 21 h 30 | 4.5 | 0.1 |
| 80 - 81 | 26 h | 5.0 | 0.2 |
| 86 - 87 | 23 h | 3.9 | 0 |
| 97 - 98 | 22 h | 5.7 | 0 |
| Moyennes | | 4.8 | |
| Ecart - type | | 0.5 | |
| Erreur standard de la moyenne | | 0.2 | |

Composition gazeuse des atmosphères anoxiques et temps de survie

Tableau 13

| N | $O^2$ % | $CO^2$ % |
|---|---|---|
| 298 - 299 | 5.0 | 10.6 |
| 104 - 105 | 5.5 | 8.4 |
| 110 - 111 | 5.6 | 10.5 |
| Moyennes | 5.4 | 9.8 |
| Ecart - type | 0.4 | 1.4 |
| Erreur standard de la moyenne | 0.2 | 0.8 |

Composition gazeuse des atmosphères asphyxiques pour une durée de survie de 15 heures

Tableau 14

| N | $O^2$ % | $CO^2$ % |
|---|---|---|
| 296 - 297 | 8.9 | 0.1 |
| 106 - 107 | 6.2 | 0.6 |
| 108 - 109 | 11.5 | 0.4 |
| Moyennes | 8.8 | 0.3 |
| Ecart - type | 0.7 | 0.3 |
| Erreur standard de la moyenne | 0.4 | 0.1 |

Composition gazeuse des atmosphères anoxiques pour une durée de survie de 15 heures

Nous avons choisi une méthode issue de ce principe, adaptée aux tissus par GOOD, KRAMER et SOMOGYI - 1933 - 223 ) et particulièrement au muscle cardiaque par DESSAUX ( 1954 - 224 ) et au foie par PIERY ( 1957 - 13 ) .

1°/- Prélèvement de l'échantillon du muscle

Un échantillon de muscle de 0,7 à 0,8 g est prélevé rapidement dans le muscle sartorius de grenouille anesthésiée à l'éther . Il est placé immédiatement dans un tube taré au préalable et contenant 2 cm3 de potasse à 30% glacée . Nous n'avons pas, comme pour le muscle cardiaque, congelé le fragment à - 5°C, le glycogène du muscle étant plus stable que celui du coeur ; SAHYUN ( 1931 - 216 ) . Les résultats de dosages mentionnés par PFLUGER ( 1903 - 222 ) effectués sur des pattes opposées de grenouille, ne révèlent pas de différence notable . Ces résultats sont confirmés par SAHYUN ( 1931 - 216 ) . Cependant, pour observer le même processus expérimental, nous avons toujours prélevé le muscle de la patte droite .

2°/- Prélèvement de l'échantillon de foie .

Sur le même animal, la cage thoracique étant ouverte rapidement, nous avons prélevé un fragment de foie .

Certains auteurs ont signalé une répartition inégale du glycogène dans le foie ; HEDON et LOUBATIERES ( 1938 - 225 ) , SJOGREN, NORDENSKJOLD, HOHNGREN et MOLLERSTROM ( 1938 - 226 ) . Mais Y. PIERY ( 1957 - 13 ) estime que chez le rat une prise d'essai de 700 mg à 900 mg peut donner une estimation valable du taux moyen de glycogène . Or le foie de grenouille comprend 2 lobes, un droit et un gauche subdivisé . Son poids est faible et nous avons été amenée à prélever la plupart du temps un lobe entier, toujours le même . La prise d'essai, de 0,5 g à 0,6 g est séchée sur un papier filtre qui absorbe le sang et introduite dans un tube contenant 2 cm3 de potasse refroidie .

Tant dans le foie que dans le muscle, nous avons déterminé le glycogène total.

3°/- Dosage du glycogène dans les échantillons .

Après une pesée rapide, le tube contenant le fragment de tissu est chauffé et le mélange porté à ébullition jusqu'à dissolution complète, puis on ajoute 2 cm3 d'eau distillée, on agite et on reporte à ébullition . Le tube recouvert d'un verre de montre est maintenu pendant 60 minutes dans un bain-marie bouillant . On a alors 4 cm3 de solution de potasse contenant le tissu .

La solution obtenue est alors transvasée dans un tube à centrifuger de 50 cm3 et après avoir rincé 3 fois avec de l'eau distillée, on ajoute 25 cm3 d'alcool à 95° en mélangeant au fur et à mesure avec un agitateur de verre . On laisse précipiter toute la nuit .

Le précipité est séparé de l'alcool par centrifugation à 3.500 tours/mn pendant 15 minutes . L'alcool est aspiré et les dernières traces évaporées au bain-marie . Le précipité est mis en suspension dans 10 cm3 d'acide chlorhydrique 0,7 N et porté au bain-marie bouillant pendant 3 heures .

L'hydrolysat obtenu est neutralisé, puis filtré dans un ballon jaugé . Le dosage du glucose est effectué par la méthode de BAUDOIN et LEWIN ( 1927 - 227 ) .

La quantité de glucose trouvée, multipliée par 0,927 donne le poids de glycogène . Nous avons exprimé nos résultats en mg de glycogène pour 100 g de tissu frais .

B - Dosage du glucose sanguin .

Les prises de sang chez la grenouille sont assez délicates et n'ont pas pu être obtenues par décapitation de l'animal .

Certains auteurs prélèvent le sang par ponction du ventricule au moyen d'une seringue ; Mc CUTCHEON et HALL ( 1936 - 228 ) ; SPITZER et J.A. SPITZER ( 1952 - 229 ) , d'autres par ponction de la veine " Vena angularis " NOLHER ( 1959 - 230 ) mais la quantité de sang obtenue est très faible .

BEITER et SCOTT ( 1929 - 231 ) ; WORBE ( 1959 - 45 ) prélèvent le sang directement au coeur par incision dans le bulbe aortique . Nous avons employé cette dernière méthode . Le sang est recueilli sur fluorure de sodium et la glycémie déterminée par la méthode de BAUDOIN et LEWIN ( 1927 - 227 ) , après défécation au réactif nitro-mercurique .

Nos résultats sont exprimés en grammes pour 1000 cm3 de sang .

C - Dosage de l'acide lactique dans le sang

Nous avons dosé l'acide lactique du sang par la méthode de BARKER et SUMMERSON ( 1941 - 232 ) .

Nos dosages ont été faits sur du sang recueilli sur du fluorure de sodium et déprotéinisé par l'acide tungstique de manière à obtenir une dilution au un dixième . Cette méthode présente l'avantage d'utiliser de petites quantités de sang (0,2 cm3) d'être précise et de déceler de faibles quantités d'acide lactique (5 à 10 mg par cm3) .

La méthode est basée sur une détermination colorimétrique . L'acide lactique est converti en acétaldéhyde par de l'acide sulfurique à chaud et donne une coloration violette avec le para-hydroxydiphényl en présence d'ions cuivriques .

Pour chaque série de dosages, nous avons fait 2 étalons préparés à partir d'une solution standard de lactate de lithium, HAWK, OSER, SUMMERSON ( 1954 - 233 ) . Pour les lectures colorimétriques nous avons utilisé l'électro photomètre de P. MEUNIER ( 1935 - 234 ) en employant le filtre n° 56 (maximum de transmission à 560 mn.) .

Nos résultats sont exprimés en mg pour 1000 cm3 de sang .

## IV - DETERMINATION DE LA VITESSE DE PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE PAR DES HOMOGENEISATS DE FOIE ET DE MUSCLE .

### A - Principe de la mesure .

Les expériences sont faites in vitro sur des broyats de tissus hépatique ou musculaire mis en présence d'un substrat de composition définie . La mesure est faite dans le sens catabolique .

Le broyat est mis en présence d'un mélange de glycogène et de phosphate inorganique . Après des temps d'incubation variables, on évalue le taux de disparition du phosphate inorganique qui a servi à la formation de glucose-1-phosphate .

Cette méthode a été utilisée par de nombreux auteurs sur des homogénéisats de divers tissus . Nous avons choisi une méthode dérivée de la technique utilisée par OSTERN, HERBERT, HOLMES ( 1939 - 147 ) ; DOETSCH ( 1945 - 148 ) et STAEHELIN et VOGTLI ( 1948 - 149 ) et qui a été adaptée au foie de rat par M. CORDIER ( 1956 - 132 ) et au muscle de poisson par D. CORDIER et M. CORDIER ( 1957 - 151 ) .

### B - Méthode personnelle .

Nous avons pris la technique dite des broyats concentrés ( M. CORDIER 1956 - 132 ) qui s'adaptait au but de notre travail.

#### 1°/- Substrat employé .

Le substrat a la composition suivante :
solution de glycogène à 2 p.100
solution tampon Sörensen à pH = 7,6 (pH optimum d'après TINDAL (1956 - 133)
solution de fluorure de sodium 0,5 M (muscle) ou 0,1 M (foie)

2°/- Homogénéisation .

Après ouverture de la cage thoracique, on prélève rapidement un fragment de tissu hépatique ou musculaire de 1 g environ .

Pour opérer de la même manière, nous avons prélevé le même lobe de foie et le même muscle de la patte droite (muscle sartorius) .

Le fragment pesé est introduit dans le tube d'un microbroyeur placé préalablement dans un récipient contenant de la glace pilée .

On verse dans le tube, 2 cm3 de tampon phosphate refroidi et 2 cm3 de fluorure également refroidi . On broie à une vitesse rapide (6.000 tours/minute environ) pendant un temps court (2 à 3 minutes) . Après homogénéisation, on ajoute 2 cm3 de solution de glycogène à 2 p.100 conservée au réfrigérateur .

3°/- Incubation .

Le tube est agité pour obtenir un mélange bien homogène . On prélève 1 cm3 de ce mélange qui est immédiatement additionné de 1,7 cm3 de déféquant (solution d'acide trichloracétique à 7 p.100) . Cet échantillon que l'on prépare en double, servira à déterminer la quantité de phosphate inorganique au temps zéro .

Puis trois échantillons de 1 cm3 sont prélevés et placés dans des tubes mis au bain-marie, à la température de 26° C . Après des temps d'incubation de 7, 15 et 30 minutes ces échantillons sont additionnés de 1,7 cm3 de déféquant trichloracétique . On filtre dans un ballon jaugé et on complète à un volume de 25 cm3 . Le dosage du phosphore sera fait à partir de ce filtrat .

4°/- Dosage du phosphore

Nous avons employé la méthode de KING ( 1946 - 235 ) pour le dosage des phosphates inorganiques : 2 cm3 de filtrat sont additionnés à 0,3 cm3 de molydate d'ammonium en solution sulfurique . Le phosphomolybdate jaune devient bleu par addition de 0,2 cm3 du réactif de KING (mélange de bisulfite de sodium, de sulfite de sodium et d'acide aminonaphtolsulfonique .

On mesure l'intensité de la coloration à l'électrophotomètre de P. MEUNIER ( filtre n° 63, maximum de transmission à 630 mn) .

Pour chaque série de dosages nous avons étalonné l'appareil en employant une solution de phosphate monopotassique contenant 2,194 g. pour 500 cm3 d'eau . Cette solution contient 1 mg de phosphore par cm3 .

La quantité de phosphore est exprimée en ug et rapportée à 1 gramme de tissu . Connaissant la quantité de phosphore dans le mélange aux temps 0, 7, 15 et 30 minutes, nous avons calculé les taux d'estérification correspondants .

## V - EXPRESSION DES RESULTATS -

Pour chaque série d'expériences nous avons donné des tableaux où figurent les valeurs individuelles dans l'ordre chronologique de l'emploi des animaux et la moyenne de ces valeurs .

Chaque animal porte un numéro d'ordre . Les mâles sont représentés par la lettre (M) et les femelles par la lettre (F) .

La dispersion est donnée par l'écart type et l'erreur standard de la moyenne .

Dans les tableaux récapitulatifs nous avons toujours représenté par (N) le nombre des animaux ; par (D) la différence des moyennes . Nous avons calculé l'écart réduit (t) Test de FISCHER ( 1947 - 236 ) pour savoir si la différence est significative ; ( $\lambda$ ) représente la valeur minimum que doit avoir (t) pour une probabilité de 0,05 .

# D E U X I E M E  P A R T I E

## VARIATIONS DU TAUX DU GLYCOGENE, DE LA GLYCEMIE ET DE LA LACTACIDEMIE CHEZ LA GRENOUILLE SOUMISE A L'ASPHYXIE ET A L'ANOXIE PROGRESSIVE

### Chapitre Premier

### INFLUENCE DE L'ASPHYXIE ET DE L'ANOXIE PROGRESSIVES SUR LES TAUX DU GLYCOGENE HEPATIQUE ET MUSCULAIRE CHEZ LA GRENOUILLE .

#### I - PREAMBULE -

Les variations du taux du glycogène dans le myocarde et dans le foie ont été étudiées chez le rat soumis à l'action d'atmosphères pauvres en oxygène et riches en anhydride carbonique .

D. CORDIER et DESSAUX ( 1951 - 237 ) ( 1951 - 238 - 239 ) ; 1953 - 240 ) ont montré que l'inhalation d'azote pur produit un effondrement du taux du glycogène cardiaque tandis que celle d'anhydride carbonique pur diminue peu le niveau de cette réserve ; l'acide carbonique a un effet frénateur .

Les modalités de cette action ont été exposées en détail par DESSAUX ( 1954 - 224 ) : chez les animaux soumis à une asphyxie de 3 heures ( l'atmosphère contenant 5 p.100 d'oxygène et de 1 à 20 p.100 d'anhydride carbonique) la réserve glycogénique du myocarde augmente pour des concentrations en gaz carbonique comprises entre 0 et 4 p.100 et diminue pour des concentrations comprises entre 12 et 20 p. 100 . L'utilisation est alors la même qu'en milieu strictement hypoxique .

PIERY ( 1957 - 13 ) a constaté que le passage d'un courant d'anhydride carbonique ou d'azote purs ne diminue que très faiblement le taux du glycogène hépatique alors que celui-ci est fortement dégradé chez les rats nourris et soumis à des hypoxies, hypercarbies et anoxies de longue durée ( 3 à 4 heures environ ) .

Chez les Batraciens, une étude des variations du taux du glycogène hépatique, musculaire et cardiaque a été faite par CHIBBARO ( 1952 - 241) sur le crapaud pneumectomisé . Celui-ci est maintenu vivant dans l'eau courante mais en état de légère anoxie . Cet auteur constate que les niveaux du glycogène, variables chez l'animal normal, deviennent plus homogènes et plus bas chez l'animal sans poumon, particulièrement dans le foie et le muscle squelettique .

Considérant les résultats de ces expériences faites sur le mammifère et esquissées sur le batracien, il nous a paru intéressant d'étudier les variations du glycogène hépatique et musculaire chez la Grenouille soumise à une asphyxie ou une anoxie sévères et de longue durée . En effet, il existe des différences importantes entre la résistance des vertébrés supérieurs et celle des batraciens au manque d'oxygène et à l'excès d'anhydride carbonique .

Chez les Mammifères, D. CORDIER, MAGNE et MAYER ( 1927 - 242 ) D. CORDIER et MAYER ( 1935 - 243 ) et D. CORDIER ( 1933 - 244 ) ont montré que dans les hypoxies et les asphyxies, lorsque l'hyperventilation due à la présence de l'anhydride carbonique ne peut se produire, les échanges respiratoires s'abaissent jusqu'à une tension critique de l'oxygène, de 3 p.100, les oxydations cellulaires sont arrêtées, soit par la présence d'anhydride carbonique, même en atmosphère riche en oxygène, soit par le manque d'oxygène seul . Chez les vertébrés supérieurs, la concentration de l'anhydride carbonique dans le sang contrôle l'intensité des mouvements respiratoires .

Chez les Batraciens, la réponse des centres respiratoires à un taux élevé d'anhydride carbonique est beaucoup plus difficile à évaluer . En effet, un certain nombre d'auteurs ont montré que les Batraciens absorbent l'oxygène non seulement par voie pulmonaire mais aussi par voie cutanée, l'anhydride carbonique étant éliminé essentiellement par la peau . Depuis les premières expériences de pneumectomie réalisées par SPALLANZANI ( 1803 - 245 ) qui ont montré que les Grenouilles peuvent survivre et émettre de l'anhydride carbonique, un certain nombre d'expérimentateurs se sont attachés à déterminer l'importance respective des respirations pulmonaire, cutanée et bucco-pharyngienne, en supprimant l'un ou l'autre de ces modes respiratoires .

Après les travaux d'EDWARDS ( 1824 - 246) ; KROGH ( 1904 - 247) montre chez " Rana fusca " et " Rana esculenta " :

1°/- Que la respiration cutanée se fait simplement par diffusion, tandis que la respiration pulmonaire est régularisée par le système nerveux,

2°/- Qu'une forte concentration en anhydride carbonique dans l'air affecterait des récepteurs cutanés provoquant une plus forte absorption de l'oxygène par les poumons,

3°/- Que l'anhydride carbonique est principalement éliminé par la peau et l'oxygène surtout absorbé par les poumons .

Chez " Rana fusca " , il trouve une respiration pulmonaire plus intense que la respiration cutanée, chez " Rana esculenta " il constate le contraire . Il attribue donc un rôle très important à la peau dans la fonction respiratoire .

Ces résultats ont été confirmés par CAMO ( 1934 - 248 ) ; par SZARSKI ( 1955 - 249 ) ; celui-ci montre le rôle important de la peau par l'examen de la vascularisation des surfaces respiratoires .

SMYTH ( 1939 - 250 ) enregistre les mouvements respiratoires, il montre les effets de l'anhydride carbonique et ceux du manque d'oxygène . Ses expériences montrent que l'anhydride carbonique provoque une inhibition initiale par stimulation des nerfs vagues au niveau du larynx puis une stimulation d'origine centrale, tandis que le manque d'oxygène produit une hyperpnée par voie réflexe, voie dont le point de départ est la glande carotidienne, homologue du sinus carotidien des Mammifères . Il pense donc que les centres respiratoires de la Grenouille ne sont pas différents de ceux des Mammifères mais que chez la première l'intensité de la respiration est régularisée par le manque d'oxygène et non par l'anhydride carbonique qui est excrété par la peau . Le réseau vasculaire est disposé de telle sorte que le sang qui contient un excès d'anhydride carbonique ne passe jamais dans la carotide . En effet, le sang veineux venant des veines cutanées arrive au sinus veineux par la veine cave . Ce sang, qui a déjà perdu la plus grande partie de l'anhydride carbonique excrété par la peau, entre dans l'oreillette droite, tandis que le sang oxygéné venant du poumon arrive dans l'oreillette gauche . Durant la systole ventriculaire, le sang des deux oreillettes ne se mélange que partiellement . La succession des différentes phases de la révolution cardiaque et le cloisonnement du tronc artériel sont tels que dans un premier temps c'est le sang le plus veineux qui est expulsé du coeur (par l'artère pulmocutanée) . Dans un second temps c'est un mélange de sang veineux et de sang oxygéné qui est chassé du ventricule ( par l'aorte) . Dans le troisième temps enfin c'est

du sang oxygéné presque pur qui est évacué ( par l'artère carotide) . C'est donc un sang simplement pauvre en oxygène qui excitera la glande carotidienne . Récemment, KRATOCHIRL, RIEDEL et MORAVEC ( 1959 - 251 ) ont montré que c'est seulement au niveau des capillaires sinusoïdes que se fait le mélange du sang artériel et du sang portal par des mécanismes sphinctériens qui assurent la régulation du flux sanguin dans les capillaires au niveau des veinules et des artérioles .

Cependant, d'après SMYTH (1939 - 250) si la grenouille reste dans une atmosphère contenant des quantités croissantes d'anhydride carbonique, l'excrétion par la peau est réduite et le taux d'acide carbonique augmente dans le sang en stimulant la respiration .

Il montre également que la sensibilité de la grenouille au manque d'oxygène est moindre que chez les Mammifères . WEISS ( 1908 - 252 - 253 ) a pu garder des grenouilles dans l'hydrogène pendant plusieurs heures ; METZ ( 1951 - 254 ) a constaté que la résistance des paccilothermes à l'anoxie (Poisson, Grenouille, Tortue) est plus grande que celle des vertébrés supérieurs ( Pigeon, Rat) .

CHIBBARO ( 1952 - 241 ) a pu maintenir en vie des crapauds pneumectomisés et de ce fait en état d'anoxie, en les maintenant dans l'eau courante .

En ce qui concerne l'influence de l'anhydride carbonique à forte concentration, nous savons que les grenouilles confinées dans une atmosphère suroxygénée à la température de 10° à 15° C meurent quand la concentration en anhydride carbonique est de 25 à 30 p.100 ( GIAJA et MARKOVIC' ( 1953 - 255 ) ; WORBE ( 1959 - 45 ) a observé que les animaux ne peuvent survivre plus de 8 heures dans une atmosphère contenant 5 p.100 d'oxygène et 15 p. 100 d'anhydride carbonique .

En ce qui concerne les conditions de nutrition des animaux FROMM et JOHNSON ( 1955 - 256 ) ont montré qu'il n'y a pas de différence entre le quotient respiratoire des animaux nourris et celui des animaux à jeûn . Toutefois la consommation d'oxygène varie avec les saisons et elle augmente avec la température .

Ces données sur la grande résistance des Batraciens au manque d'oxygène et sur l'importance que prend chez eux l'excrétion cutanée de l'anhydride carbonique nous ont amené à faire un choix méthodologique . Pour l'étude des effets du confinement et du manque d'oxygène sur le métabolisme des hydrates de carbone, nous devions et nous avons adopté un mode expérimental tel que l'hypoxie et l'hypercarbie soient sévères et prolongées.

## - II - RESULTATS -

### A - Glycogène hépatique et musculaire chez la grenouille normale :

#### 1°/- Glycogène hépatique .

Nos expériences ont été réalisées pendant les mois de Janvier et Février . La valeur moyenne obtenue sur 12 animaux est de 6024 ± 685 mg pour 100 g de tissu frais, (Tableau 15) .

En examinant les valeurs individuelles on peut noter une certaine dispersion . Cependant, comme nous l'avons indiqué dans le chapitre des méthodes, tous ces résultats ont été obtenus sur un même lot et dans une période de temps suffisamment restreinte pour éliminer toute influence saisonnière . La réserve glycogénique du foie est donc en soi extrêmement variable .

De nombreux travaux ont été consacrés à la mesure du taux du glycogène hépatique chez les mammifères . Ce taux varie non seulement avec l'espèce animale considérée mais aussi chez un même animal, selon son état de nutrition ou la durée du jeûne . Une étude bibliographique et expérimentale a été faite chez le rat par Y. PIERY (1957 - 13 ) : les valeurs sont comprises entre 3080 mg pour 100 g de tissu frais chez les animaux nourris et 420 mg chez les animaux à jeûn depuis 24 heures avec un maximum de réserves après 3 à 4 heures de jeûne ( 1000 à 5020 ± 1000mg pour 100 g de tissu frais) .

Les valeurs trouvées chez les poecilothermes montrent une variabilité encore plus grande . Les différences ont pour cause, non seulement l'époque de l'année, l'état de nutrition des animaux, mais aussi l'espèce utilisée . Nous avons relevé un certain nombre de ces valeurs et leurs limites de variation en indiquant le nom de l'auteur et la date de la publication et en précisant l'espèce utilisée et la saison pendant laquelle les mesures ont été faites (tableau 15 a ) . On peut voir que les résultats obtenus sont extrêmement divers . Cependant, ils sont du même ordre de grandeur que les nôtres ; la dispersion souvent supérieure à celle de nos propres observations .

#### 2°/- Glycogène musculaire .

Les valeurs du glycogène musculaire sont inscrites dans le tableau 15, parallèlement à celles indiquées pour le foie puisque nous avons opéré, sur le même animal .

Les résultats de 11 grenouilles nous donnent une valeur moyenne de 779 ± 84 mg pour 100 g de tissu frais . Cette valeur moyenne ainsi que la dispersion sont très voisines de celles rapportées par divers expérimentateurs dont nous avons résumé les observations dans le tableau 15 b .

# T A B L E A U 15 a

| rs | Espèce | Saison | Glycogène hépatique |
|---|---|---|---|
| SIU (1899-18) | Rana fusca | Juillet<br>Mars | 2,77 g p. 100<br>8,73 g p. 100 |
| | Rana esculenta | Septembre<br>Octobre | 8,26 g p. 100<br>8,21 g p. 100 |
| D (1908-257) | | | 10,5307 - 20,1613 p.100 |
| REU (1910-258) | Rana fusca | Janvier<br>Février | 12,36 g p. 100<br>10,62 g p. 100 |
| | Rana esculenta | Juin<br>Novembre | 0,0197 g p. 2,1 g<br>0,7961 g p. 5,88 |
| 1910 - 259) | Rana esculenta | Juillet-Août | 0,28 à 12,61 g p. 100 |
| | Rana temporaria | Septembre<br>Avril | 1,61 à 19,71 g p. 100 |
| R (1922-215) | | Décembre<br>Janvier | 9,3 à 7,2 g p. 100 |
| DEROVA (1926-19) | Rana fusca M | Maximum<br>Minimum | 14 à 0,6 p. 100<br>13 à 0,2 p. 100 |
| | Rana fusca F | Maximum<br>Minimum | 13 à 0,6 p. 100<br>9 à 0,1 p. 100 |
| | Rana esculenta F | Maximum<br>Minimum | 19 à 4 p. 100<br>13 à 1 p. 100 |
| (1939 - 260) | Rana esculenta | Octobre<br>Novembre | 11,83 g p. 100<br>11,9 g p. 100 |
| (1939 - 261) | Rana esculenta | hiver | 6,42 à 7,7 g p. 100 |
| V (1947-217) | | hiver<br>été | 2,02 à 8,9 p. 100<br>0, à 0,4 p. 100 |
| ( 1952-134 ) | Rana temporaria | Novembre | 8,5 g p. 100 à 15° C |

## T A B L E A U 15 b

| Auteurs | Espèces | Saison | Glycogène musculaire |
|---|---|---|---|
| KULZ (1880 - 262) | | hiver | 0,60 à 0,66 g p. 100 |
| ATHANASIU (1899-18) | Rana fusca | Mars | 1 g p. 100 |
| CRAMER ( 1888 -263) | | | 0,28 à 0,46 p. 100 |
| GOLDFEDEROVA (1926-19) | Rana fusca | Novembre<br>Mars | 0,9 à 0,4 p. 100 |
| | Rana esculenta | hiver (maximum) | 1 à 0,2 p. 100 |
| | | Minimum | 0,9 à 0,1 p. 100 |
| SAHYUN ( 1931-216) | Rana pipiens | | 0,980 - 0,926 p. 100 |
| MELNIC (1939 - 260 ) | Rana esculenta | Novembre | 0,750 g p. 100 |
| | | 40 jours après | 0,970 g p. 100 |
| WAJZER ( 1939 - 261) | Rana esculenta | hiver | 0,698 à 1,033 p. 100 |
| SMITH ( 1953 - 264) | Rana temporaria | Mars | 0,53 $\pm$ 0,06 p. 100 |

B - Glycogène hépatique et musculaire chez la grenouille soumise à l'asphyxie progressive .

Les modalités expérimentales de l'asphyxie ont été précisées dans l'exposé des méthodes . Nous rappelons qu'à la fin de l'expérience, l'atmosphère renferme en moyenne 3,05 p. 100 d'oxygène et 12,4 p. 100 d'anhydride carbonique . La durée de survie varie entre 20 et 25 heures, elle dépend de la résistance de chaque animal et elle est inversement proportionnelle à la vitesse de la consommation de l'oxygène (graphique 5) .

1°/- Glycogène hépatique .

Les résultats obtenus chez 12 Grenouilles sont rassemblés dans le tableau 16 . Ils montrent que l'asphyxie progressive diminue le taux de glycogène hépatique . En effet la valeur moyenne qui était de 6 064 ± 685 mg pour 100 g chez les animaux normaux, passe à 3 368 ± 422 mg chez les grenouilles soumises à l'asphyxie . La différence de ces moyennes est significative (tableau 19), malgré la forte dispersion des valeurs individuelles observée chez les animaux normaux et chez les animaux asphyxiques .

2°/- Glycogène musculaire .

L'asphyxie progressive poussée au maximum ne produit qu'un effet assez faible sur le glycogène du muscle squelettique . On peut voir que la valeur moyenne du taux du glycogène musculaire passe de 779 ± 84 mg pour 100 g de tissu chez l'animal normal, à 603 ± 73 mg pour 100 g chez l'animal asphyxique . La différence de 176 mg entre ces deux valeurs n'est pas statistiquement significative (tableau 19) .

C - Glycogène hépatique et musculaire chez la grenouille soumise à l'anoxie progressive .

Nous avons utilisé la technique expérimentale précédemment décrite .

Rappelons qu'à la fin de l'expérience, il reste en moyenne moins de 1,2 p. 100 d'oxygène et que la durée de survie est comprise entre 19 heures et 24 heures . Celle-ci semble inversement proportionnelle à la vitesse de la consommation de l'oxygène cependant le phénomène est beaucoup moins net que dans l'asphyxie progressive (graphique 5) .

1°/- Glycogène hépatique .

Nos résultats mentionnés dans le tableau 17 montrent que la teneur en glycogène du foie est très affectée . Elle passe d'une valeur normale de 6 064 ± 685 mg à 3 354 ± 430 mg pour 100 g de tissu frais . Malgré les variations individuelles, cette forte diminution est significative du point de vue statistique (tableau 19) .

2°/- Glycogène musculaire .

La détermination du taux du glycogène dans le muscle squelettique sur ces mêmes animaux ne montre qu'une faible diminution . La valeur normale est de 779 ± 84 mg pour 100 g la valeur chez les animaux anoxiques est de 643 ± 72 mg . La différence de 136 mg, entre ces deux séries d'animaux n'est pas significative (tableau 19) .

Tableau 15

| N° de la Grenouille | Sexe | Poids g | Glycogène mg pour 100 g de tissu frais | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Foie | Muscle |
| 121 | M | 80 | 3.888 | 457 |
| 122 | M | 92 | 7.447 | 963 |
| 124 | M | 55 | 10.854 | 1.325 |
| 125 | F | 59 | 7.940 | 754 |
| 129 | F | 82 | 4.759 | 909 |
| 132 | F | 70 | 6.021 | 730 |
| 133 | M | 55 | 5.141 | 860 |
| 136 | F | 60 | 5.603 | 365 |
| 137 | M | 67 | 1.671 | 1.093 |
| 138 | M | 72 | 7.721 | 505 |
| 139 | M | 70 | 4.905 | — |
| 167 | F | 85 | 6.818 | 613 |
| Moyennes | | | 6.064 | 779 |
| Ecart - type | | | 2.332 | 277 |
| Erreur standard de la moyenne | | | 685 | 84 |

Glycogène hépatique et musculaire chez la Grenouille normale

Tableau 16

| N° de la Grenouille | Sexe | Poids | Survie | Glycogène mg pour 100 g de tissu frais | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Foie | Muscle |
| 128 | F | 65 | 23 h | 2.704 | 319 |
| 130 | M | 55 | 21 h | 2.674 | 568 |
| 131 | M | 55 | 21 h | 4.614 | 369 |
| 140 | M | 60 | 20 h | 5.668 | 1.000 |
| 141 | M | 58 | 20 h | 5.844 | 802 |
| 146 | M | 65 | 20 h | 3.473 | 759 |
| 148 | F | 82 | 25 h | 1.988 | 677 |
| 149 | F | 50 | 25 h | 3.292 | 758 |
| 150 | F | 75 | 21 h | 1.001 | 195 |
| 151 | F | 75 | 21 h | 2.809 | 308 |
| 152 | F | 60 | 24 h | 2.508 | 705 |
| 153 | M | 50 | 24 h | 3.841 | 775 |
| Moyennes | | | | 3.368 | 603 |
| Ecart - type | | | | 1.436 | 248 |
| Erreur standard de la moyenne | | | | 422 | 73 |

Glycogène hépatique et musculaire chez la Grenouille asphyxique

Tableau 17

| N° de la grenouille | Sexe | Poids g | Survie | Glycogène mg pour 100 g de tissu frais | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Foie | Muscle |
| .56 | M | 65 | 24 h | 4.900 | 751 |
| .57 | F | 48 | 24 h | 3.112 | 638 |
| .58 | F | 83 | 22 h | 3.523 | 462 |
| .60 | F | 87 | 19 h | 1.057 | 372 |
| .62 | M | 62 | 24 h | 4.684 | 552 |
| .63 | F | 69 | 24 h | 5.487 | 570 |
| .64 | M | 55 | 20 h | 3.931 | 970 |
| .69 | M | 65 | 20 h | 2.095 | 450 |
| .70 | F | 65 | 21 h | 1.050 | 407 |
| .71 | M | 50 | 21 h | 4.002 | 1.212 |
| .72 | M | 75 | 22 h 30 | 2.260 | 707 |
| .73 | M | 55 | 22 h 30 | 4.150 | 626 |
| Moyennes | | | | 3.354 | 643 |
| Ecart - type | | | | 1.463 | 244 |
| Erreur standard de la moyenne | | | | 430 | 72 |

Glycogène hépatique et musculaire chez la Grenouille anoxique

Tableau 18

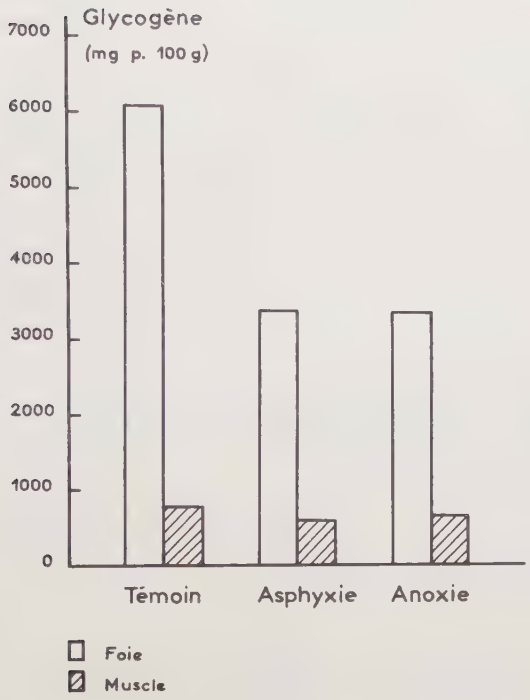
| Animaux | N | Glycogène mg pour 100 g de tissu frais | |
|---|---|---|---|
| | | Foie | Muscle |
| Normaux | 12 | 6.064 ± 685 | 779 ± 84 |
| Asphyxiques | 12 | 3.368 ± 422 | 603 ± 73 |
| Anoxiques | 12 | 3.354 ± 430 | 643 ± 72 |

Tableau récapitulatif
Glycogène hépatique et musculaire chez les
Grenouilles normales , asphyxiques et anoxiques .

Tableau 19

| Comparaison entre les animaux | Glycogène mg pour 100 g de tissu frais | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Foie | | Muscle | |
| | d | t | d | t |
| Normaux et asphyxiques | 2.696 | 3.4 ① | 176 | 1.6 ② |
| Normaux et anoxiques | 2.710 | 3.4 ① | 136 | 1.2 ② |
| Asphyxiques et anoxiques | 14 | 0.04 ① | 40 | 0.4 ① |

Signification statistique des différences observées
① $\lambda$ = 2.07
② $\lambda$ = 2.08




Graphique 6

TAUX DU GLYCOGENE HEPATIQUE ET MUSCULAIRE CHEZ LA GRENOUILLE NORMALE, ASPHYXIQUE ET ANOXIQUE

## - III - DISCUSSION DES RESULTATS -

Nous avons montré dans ce chapitre que chez la Grenouille, la réserve glycogénique du foie est beaucoup plus importante que celle du muscle . Ces observations sont en accord avec les résultats mentionnés chez d'autres espèces animales .

Chez le Rat, EVANS ( 1934 - 24 ) trouve que chez des animaux nourris, les taux respectifs du glycogène sont pour le foie, 2079 $\pm$ 283 mg pour 100 g, pour le muscle 643 $\pm$ 15 mg pour 100 g et pour le coeur 414 $\pm$ 32 mg .

Chez le crapaud, CHIBBARO ( 1952 - 241 ) indique pour le foie une valeur moyenne de 2980 mg pour 100 g , pour le muscle 410 mg pour 100 g et pour le coeur 580 mg pour 100 g .

Chez la moule, MANIER, HUGUET et GRAS ( 1958 - 265 ) trouvent une teneur plus élevée dans l'hépatopancréas, 1574 mg pour 100 g que dans la masse musculaire, 1255 mg pour 100 g, et le manteau 861 mg pour 100 g .

Il ne semble donc pas y avoir de différence fondamentale entre les rapports des taux du glycogène hépatique et musculaire trouvés chez plusieurs espèces animales et celle trouvée chez la Grenouille , " Rana esculenta " .

Chez la Grenouille soumise à l'asphyxie progressive c'est à dire respirant une atmosphère de plus en plus pauvre en oxygène et de plus en plus riche en anhydride carbonique, le taux du glycogène hépatique diminue de façon notable tandis que celui du muscle reste pratiquement inchangé .

Or la diminution du taux du glycogène hépatique, musculaire et cardiaque a été constatée déjà chez le rat et le cobaye ayant respiré une atmosphère contenant 3 p. 100 d'anhydride carbonique, le phénomène étant d'ailleurs plus rapide chez le cobaye ( KREIENBERG et WIESENHUTTER , 1943 - 266 ) .

Sur le muscle cardiaque, DESSAUX ( 1954 - 224) , puis PIERY ( 1957 - 13 ) ont trouvé une diminution de la réserve glycogénique cardiaque chez les rats qui respirent une atmosphère pauvre en oxygène et riche en anhydride carbonique ; il y a également une diminution importante du glycogène hépatique, ( 5 p. 100 d'oxygène jusqu'à 50 p. 100 d'anhydride carbonique) . THORN, ISSELHARD et MULDENER ( 1959 - 267)

chez des lapins placés 15 minutes dans une atmosphère contenant 4,9 p. 100 d'anhydride carbonique et 0,1 pour 100 d'oxygène, observent une variation du glycogène plus importante dans le myocarde et le tissu hépatique que dans le muscle squelettique .

Lorsque les grenouilles sont soumises à l'hypoxie progressive (atmosphère s'appauvrissant en oxygène, pas d'anhydride carbonique) le taux du glycogène hépatique est abaissé, celui du glycogène musculaire reste constant .

On sait que chez les mammifères, en particulier chez le Rat, on trouve une forte diminution de la réserve glycogénique cardiaque, (DESSAUX 1954 - 224) dans des conditions d'anoxie aigüe ou de longue durée . Quant à la réserve glycogénique du foie, elle reste inchangée au cours de l'anoxie aigüe de quelques minutes, mais elle est abaissée lorsque l'animal respire pendant plusieurs heures une atmosphère pauvre en oxygène ( PIERY 1957 - 13 ) . Des résultats ont été observés chez les animaux transportés à de hautes altitudes vraies ou fictives . Mais il semble que l'état de nutrition et les modalités expérimentales soient responsables de ces variations ( VAN MIDDLESWORTH, KLINE, BRITTON 1943 - 268 ) ( VAN MIDDLESWORTH 1946 - 269 ) et PIERY ( 1957 - 13 ) .

Chez les poecilothermes, il semble que le phénomène soit de même nature . D. CORDIER et DESSAUX ( 1951 - 270 ) ont montré une diminution du taux du glycogène cardiaque chez la Rascasse lorsque l'eau de mer contient moins de 3 cm3 d'oxygène par litre . La valeur moyenne chez l'animal normal passe de 1155 mg à 86 mg p. 100 g. de tissu chez l'animal anoxique .

Ces expériences ont été confirmées par G. CORDIER qui a fait ensuite des observations sur la Roussette, analogues chez l'Anguille de mer ( 1957 - 271 ) puis chez des poissons d'eau douce tels que la Carpe, la Tanche et le Brochet dont le taux du glycogène cardiaque diminue mais dans de plus faibles proportions ( 1959 - 272 ) .

Nous n'avons malheureusement pas de renseignement sur la teneur en glycogène du foie de l'hépatopancréas et du muscle squelettique chez ces animaux .

Les valeurs trouvées chez le crapaux par CHIBBARO ( 1952 - 241 ) montrent que la dégradation du glycogène hépatique est plus forte que dans le muscle, le taux du glycogène hépatique passe de 2980 mg pour 100 g chez l'animal normal à 750 mg chez l'animal pneumectomisé, c'est à dire en état d'anoxie ; dans le muscle la valeur du glycogène passe de 410 mg pour 100 g chez l'animal normal à 190 mg chez l'animal pneumectomisé .

Nous avons vu que les résultats obtenus sur les Grenouilles asphyxiques et anoxiques sont identiques .

En ce qui concerne le taux du glycogène hépatique, nos résultats correspondent à ceux trouvés par PIERY ( 1957 - 13 ) chez le rat : la dégradation n'est pas plus forte durant les hypoxies (2 à 3 p. 100 d'oxygène) que pendant les hypercarbies ( 50 p.100 d'oxygène et 50 p. 100 d'anhydride carbonique) et les asphyxies (3 à 4 p.100 d'oxygène et 40 p. 100 d'anhydride carbonique) lorsque l'expérience est de longue durée, c'est à dire de 4 heures environ . Il semble donc que chez la Grenouille, comme chez le mammifère, au stade final de l'expérience, le manque d'oxygène soit la cause principale de la dégradation du glycogène dans le foie . L'anhydride carbonique ne semble pas avoir d'effet direct bien que sa concentration augmente graduellement pendant 24 heures.

Au bout de cette période, l'animal se trouve dans une atmosphère pauvre en oxygène et riche en anhydride carbonique . On peut faire les hypothèses suivantes : la peau ne serait plus en mesure " d'excréter " le $CO^2$ . Par suite de l'effet Bohr .(WOLVEKAMP et LODEWIJKS ( 1934 - 273) .

Le taux de saturation de l'hémoglobine diminuerait . Le manque d'oxygène au hiveau des tissus serait de ce fait aggravé et la consommation globale d'oxygène par l'organisme réduite en même temps . Il se produirait une accumulation des produits du métabolisme des hydrates de carbone : l'ensemble de ces phénomènes serait comparable à ce qui a été observé chez le mammifère ( CORDIER, MAGNE et MAYER 1927 - 242 ) ; CORDIER 1935 - 274) .

Précisément DONTCHEFF et KAYSER ( 1936 - 275 ) ( 1936 - 276) ont constaté que chez les Grenouilles respirant de faibles concentrations d'anhydride carbonique (0,6 à 1 p.100) la consommation d'oxygène est accélérée, mais que pour des concentrations plus fortes, les échanges diminuent jusqu'à la concentration de 25 p.100 qui a un effet narcotique . Nous avons pour notre part constaté que les Grenouilles maintenues en asphyxie progressive meurent à un taux d'oxygène plus élevé que les Grenouilles restées dans une atmosphère sans anhydride carbonique (tableaux 9 et 10 ; graphique 5) .

La première partie de notre hypothèse semble ainsi confirmée, ce qui rend vraisemblable la seconde ; en fin d'expérience, en présence ou non d'anhydride carbonique, l'état d'acidose créé par l'accumulation des produits d'anaérobiose est aussi grave .

En ce qui concerne le muscle, nous avons constaté que la diminution du taux du glycogène est très faible et qu'elle ne peut être considérée comme significative (tableau 19) . Les proportions des taux du glycogène dans le foie et dans le muscle ont été données dans les tableau 18 et graphique 6 . Ils montrent la stabilité remarquable du glycogène musculaire par rapport au glycogène hépatique .

Cette labileté du glycogène du foie a déjà été observée chez le rat par comparaison entre animaux nourris et à jeûn . Les chiffres donnés par EVANS ( 1934 - 24 ) sont significatifs : chez les rats nourris 2.079 mg $\pm$ 283 dans le foie, 643 $\pm$ 15 mg dans le muscle, 414 $\pm$ 32 mg dans le coeur ; chez les rats après un jeûne de 24 heures, 188 $\pm$ 38 mg dans le foie, 521 $\pm$ 11 mg dans le muscle et 673 $\pm$ 21 mg dans le coeur .

Chez le pigeon, à jeûn depuis 24 heures, SARZANA et CASCIO ( 1949 - 277 ) trouvent dans le foie 213 mg, dans le muscle 677 mg et dans le coeur 155 mg , valeurs se rapprochant de celles des mammifères pour le foie et le muscle squelettique .

De ce point de vue, il est difficile d'établir un parallélisme entre les vertébrés supérieurs et les Grenouilles dont les taux du glycogène hépatique et musculaire sont maxima en automne et en hiver, la variation ne semble pas se faire suivant l'état de nutrition ou de jeûne (PFLUGER 1907 - 278 ; SMITH, 1950 - 23 ) . Cependant on peut voir que le taux du glycogène hépatique diminue énormément au cours de l'été . Le glycogène musculaire semble diminuer dans de plus faibles proportions . Cette variation importante du glycogène hépatique est générale chez les animaux hibernants ( TROYER, 1959 - 17 ) .

D'autre part nous avons mentionné dans l'introduction, l'existence d'un glycogène libre (lyo glycogène) ou lié aux protéines (desmoglycogène) . Dans le foie de la Grenouille il y aurait plus de glycogène libre ( 85 p. 100 ) que de glycogène lié, mais dans le muscle squelettique on trouverait 55 p. 100 seulement de glycogène libre ; de plus il y aurait utilisation préférentielle du glycogène libre, au cours du jeûne, de l'excitation et de l'anaérobiose ( WAJZER, 1939 - 261 ) .

Nos propres résultats apportent donc un argument supplémentaire à l'hypothèse émise à la suite des différents travaux que nous venons de citer, et selon laquelle la plus grande part du glycogène hépatique constituerait une réserve, alors que le glycogène musculaire serait avant tout une substance fonctionnelle .

## - IV - CONCLUSION -

Dans ce chapitre, nous avons montré que chez la Grenouille soumise à l'asphyxie et à l'anoxie progressives, le taux du glycogène hépatique diminue de façon identique, alors que celui du muscle reste inchangé .

## Chapitre Deux

## VARIATIONS DE LA GLYCEMIE CHEZ LES GRENOUILLES SOUMISES A L'ASPHYXIE OU A L'ANOXIE PROGRESSIVES

### - I - PREAMBULE -

Dans le chapitre précédent nous avons montré que le taux du glycogène hépatique diminue lorsque les animaux sont soumis à une asphyxie ou une anoxie progressives .

Or, on sait que le foie joue un rôle essentiel dans la régulation de la glycémie, aussi nous a-t-il paru intéressant de connaître le taux du glucose dans le sang chez des animaux placés dans les mêmes conditions expérimentales .

Dans une revue générale sur le foie et le glucose sanguin, CAHILL, ASHMORE, RENOLD et HASTINGS ( 1959 - 52 ) ont établi que deux enzymes présents dans la cellule hépatique, la glucokinase qui immobilise le glucose sous une forme qui ne peut diffuser hors de la cellule, le glucose-6-phosphate, et la glucose-6-phosphatase, qui libère le glucose sous forme diffusible, contribuent à maintenir constant le niveau du glucose dans le sang . L'hyperglycémie et l'hypoglycémie dépendent donc, par l'intermédiaire du glucose-6-phosphate de la dégradation du glycogène ou de sa synthèse, provoquées par des facteurs externes mettant en jeu des mécanismes régulateurs humoraux et hormonaux .

Comme celui des mammifères et des oiseaux (Cl. BERNARD , 1859 - 1 , 1872 - 279) , le foie des Grenouilles particulièrement riche en glycogène à certaines époques de l'année, contient des enzymes capables de transformer cette molécule de réserve en sucre libre .

SCHIFF (1859 - 213) a décrit ainsi la transformation du glycogène, qu'il appelle amidon animal, dans le foie de la Grenouille verte " Rana esculenta " ; " Lorsque le printemps fait paraître le ferment dans le sang des grenouilles, les gouttelettes remplissent les cellules hépatiques dont les globules commencent à diminuer . C'est ce qui produit le changement de couleur du foie, qui est plus foncé, brun en hiver et devient plus jaune, rougeâtre au printemps . Ce changement de couleur a lieu à une époque différente du printemps pour les différentes espèces de Batraciens . Il survient très tard chez la Grenouille verte, " Rana esculenta " dont le foie en Suisse ne devient sucré que vers la fin de mai"

Ces observations ont été confirmées et complétées par un certain nombre d'auteurs qui ont perfusé le foie des grenouilles avec des solutions physiologiques ou mis des fragments de cet organe en

incubation dans ces mêmes solutions . C'est ainsi que BANGS (1913 - 280 - 281 ) ; LESSER ( 1920 - 282 ) et KERNER et LESSER ( 1920 - 283 ) sur " Rana esculenta " et " Rana fusca " ; FLORES ( 1959 - 284 ) sur le crapaud " Bufo arenarum H " et PERASSI ( 1959 - 285 ) sur " Bufo paracnemis ", ont montré que l'enrichissement en sucre du liquide de perfusion au cours de son passage dans le foie est concomittant d'une diminution du taux du glycogène dans cet organe .

D'autre part, il existe chez les Batraciens une régulation hormonale de la glycémie . ISSEKUTZ ( 1924 - 170 ) , ISSEKUTZ et SZENDE ( 1934 - 171 ) ont observé que la perfusion du foie avec un liquide physiologique contenant de l'insuline, diminue l'intensité de la glycogénolyse, tandis que l'addition d'adrénaline accélère le processus .

Ces observations sont en accord avec les résultats trouvés par FLUCH, GREINER et LOEWI ( 1935 - 286 ) et par KEPINOV ( 1937 - 199 ) ( 1938 - 169 ) ( 1939 - 192 - 200 ) ; ce dernier montre, par la perfusion couplée de deux foies de Grenouille, l'importance du lobe antérieur de l'hypophyse sans lequel l'adrénaline serait inefficace et confirme les effets antagonistes de l'insuline (hypoglycémiante) et de l'adrénaline (hyperglycémiante) .

D'autres expériences de perfusion : KERESE et KOVAC'S ( 1949 - 287) CRAIG (1959 - 143 ) ; WEISENFELD, JAUREGUI et GOLDNER ( 1957 - 288 ) ont depuis confirmé ces résultats . Ces derniers auteurs notent une différence dans la vitesse de l'inactivation de l'insuline et du glucagon (hormone glycogénolytique) après passage dans le foie ; l'insuline conserve ses propriétés plus longtemps que le glucagon qui est inactivé après un seul passage à travers le foie de la Grenouille . In vivo, HUXLEY et FULTON ( 1924 - 218) et OLMSTED ( 1924 - 289 ) ne constatent pas d'hypoglycémie après injection d'insuline, tandis que SMITH ( 1953 - 264) constate cinq heures après l'injection d'insuline une hypoglycémie qui dure pendant la durée des convulsions .

Par ailleurs l'action diabétogène de la glande pituitaire antérieure a été montrée sur le crapaud par HOUSSAY BIASSOTTI et RIETTI ( 1931 - 290 ) ( 1933 - 201 ) et HOUSSAY, BIASSOTTI et RIETTI ( 1934 -291) .

Enfin il faut ajouter que chez les Batraciens, la température règle l'activité métabolique, en particulier la vitesse de glycogénolyse . L'élévation de la température augmenterait cette dernière par un effet direct et par un accroissement de l'activité endocrinienne ( TINDAL 1956 - 133 , KEPINOV, 1946 - 22 ; 1947 - 217 ; SMITH 1950 - 23 ; SMITH 1954-292) .

Ces résultats obtenus soit in vitro, soit in vivo, mettent en évidence le rôle important du foie dans la production du glucose sanguin chez les Batraciens . Aussi nous sommes-nous proposée de suivre l'évolution de la glycémie chez la Grenouille qui est soumise à l'asphyxie et à l'anoxie progressives .

## - II - RESULTATS -

### A) Glycémie chez la Grenouille normale .

Les mesures de la glycémie faites chez 15 grenouilles normales (tableau 20) donnent une valeur moyenne de 0,387 ± 0,046 grammes par litre . Toutes les déterminations ont été faites en hiver, à quelques jours d'intervalle, les grenouilles étant maintenues à la température de 18 à 20° . Dans divers travaux publiés sur les batraciens, nous avons relevé quelques valeurs du taux du glucose sanguin : LOEWIT ( 1909 - 293 ) trouve des valeurs très élevées : 5,400 g par litre en hiver et 8,100 g au printemps . En général les valeurs sont beaucoup plus faibles : BANG ( 1913 - 294) , 0,400 à 0,500. par litre chez " Rana temporaria " en été : LESSER ( 1913 - 295 ) 0,360 à 0,400 par litre en Juillet ; SCOTT et KLEITMANN ( 1921 - 211 ) 0,370 g chez " Rana pipiens " entre Février et Avril ; WALKER ( 1933 - 296 ) 0,160 à 0,580 g par litre de plasma ; SLOME ( 1936 - 297 ) 0,350 et 0,256 g chez " Xenopus laevis " au noir et à la lumière : BESSON ( 1945 - 298 ) entre 0,790 et 0,360 g. de Février à Avril ; SMITH ( 1950 - 23 ) 0,400 g. par litre en moyenne sauf au moment de la reproduction 0,610 g ; WORBE ( 1959 - 45 ) 0,280 g sur " Rana esculenta " .

On peut dire que, mises à part les valeurs trouvées par LOEWIT, nos résultats sont du même ordre de grandeur que ceux que nous venons d'énumérer .

### B) Glycémie chez la Grenouille soumise à l'asphyxie progressive

Dans son étude sur l'influence de l'inhalation de mélanges gazeux sur le métabolisme et l'équilibre acide-base dans le sang des mammifères, D. CORDIER ( 1933 - 244 ) ( 1934 - 299 - 300 ) a insisté sur les modifications du métabolisme des glucides chez le chien respirant des atmosphères riches en anhydride carbonique . Chez cet animal la glycémie ne subit pas de modification au début de l'expérience, mais elle augmente brusquement un peu avant l'arrêt respiratoire qui précède de quelques minutes la mort de l'animal . La glycémie peut atteindre alors 1,8 g par litre . Cette augmentation se fait en même temps que la diminution du pH sanguin . Cette hyperglycémie parait due à l'influence directe de l'acide carbonique sur la cellule hépatique d'une part : d'autre part à l'action de l'anhydride carbonique sur le sympathique central atteignant les cellules hépatiques par deux voies :

la voie nerveuse directe par les nerfs splanchniques ;

la voie humorale indirecte par une augmentation de la sécrétion d'adrénaline .

Nous avons peu de renseignements sur le niveau de la glycémie, chez les poecilothermes soumis à l'asphyxie par confinement . Chez l'anguille, BOUCHER - FIRLY ( 1934 - 301 ) constate une hyperglycémie consécutive à l'asphyxie .

Nos propres recherches sur ce sujet ont été faites selon les modalités expérimentales exposées antérieurement .

La valeur moyenne obtenue chez 15 animaux est de 1,420 $\pm$ 0,146 grammes par litre (tableau 21) . Elle est bien supérieure au niveau moyen de la glycémie chez les Grenouilles normales ( 0,387 $\pm$ 0,046 g. par litre) . La différence des moyennes est significative du point de vue statistique (tableau 24) ; d'ailleurs le simple examen du tableau 21 montrait déjà que presque toutes les valeurs de la glycémie dépassent 1 g par litre chez la grenouille asphyxique, ce qui n'est jamais le cas chez la grenouille normale (tableau 20) .

C) Glycémie chez la grenouille soumise à l'anoxie progressive

En ce qui concerne l'anoxie, D. CORDIER ( 1933 - 244 ) a montré que le niveau de la glycémie du chien s'élève peu quand celui-ci est soumis à un abaissement progressif du taux de l'oxygène dans l'air inspiré jusqu'à la période agonique . Après arrêt respiratoire la glycémie s'élève brusquement par suite de l'accumulation d'acide carbonique . Il montre que le manque d'oxygène ne joue qu'un rôle de second ordre dans l'hyperglycémie ; il favorise seulement l'action hyperglycémiante de l'acide carbonique .

D'autre part PIERY ( 1957 - 13 ) a montré que chez le rat une inhalation d'azote pur entrainant la mort de l'animal en 2 à 3 minutes, ne modifie pas le niveau de la glycémie tandis que des anoxies progressives de quelques heures, réalisées en appauvrissant l'atmosphère en oxygène, provoquent une hyperglycémie qui disparaît lorsque la réserve glycogénique du foie est épuisée .

FELDMANN, CORTELL et GELLHORN ( 1940 - 302 ) constatent également chez le lapin et le rat, une élévation de la glycémie lorsque l'atmosphère ne contient plus que 7 p.100 d'oxygène .

Nombreuses sont les mesures du niveau de la glycémie faites sur les sujets transportés à de hautes altitudes, mais les modalités d'exposition au manque d'oxygène sont très variées (rapidité de l'agression, durée, acclimatation, état de jeûne ou non) et l'on peut dire qu'en général il y a hyperglycémie suivie d'hypoglycémie . ( FORBES, 1936 - 303 ; STICKNEY et VAN LIERE, 1953 - 304 ; TIMIRAS,HILL, KRUM et LIS, 1958 - 305 ) . Chez le rat la phase d'hyperglycémie ne dure que quelques heures ; elle est suivie d'hypoglycémie pendant dix jours ( D. CORDIER et PERES, 1953 - 306 ) . Ce phénomène constaté chez des homéothermes, se retrouve-t-il chez les poecilothermes ?

JOHLIN et MORELAND ( 1933 - 307 ) ont montré que des tortues respirant dans l'azote pur pendant 27 heures ont une forte hyperglycémie et PFLUGER (278) avait déjà observé ce phénomène chez la grenouille mise dans l'azote pendant 75 minutes .

Chez les grenouilles qui ont été soumises à une anoxie progressive de longue durée nous avons constaté une forte hyperglycémie . La valeur moyenne obtenue chez 15 animaux (tableau 22) est de 1,243 $\pm$ 0,084 grammes par litre . Elle est bien supérieure à la valeur moyenne trouvée chez les grenouilles normales (0,387 $\pm$ 0,046 g. par litre) .

Toutes les valeurs individuelles sont supérieures aux valeurs trouvées chez les grenouilles normales, et la différence des moyennes est significative (tableau 24) .

## III - DISCUSSION DES RESULTATS -

Nous avons vu dans ce chapitre que la valeur moyenne de la glycémie chez la grenouille normale est de 0,387 g par litre . Si on la compare avec la glycémie trouvée chez d'autres vertébrés on peut voir qu'elle est faible .

Chez les Mammifères, PIERY (1957 - 13) donne une valeur moyenne de 1,140 g par litre chez le rat nourri ; chez les oiseaux GOLDNER et GOMORI ( 1945 - 308 ) trouvent 1,5 g par litre chez le pigeon ; chez les Reptiles DESSAUER ( 1952 - 309) trouve 1,72 g par litre chez le lézard " Anolis carolinensis " et FOGLIA, WAGNER, DE BARROS et MARQUES ( 1955 - 310 ) 0,76 g par litre chez la tortue " Phrynos " ; chez les Poissons NACE ( 1955 - 311 ) nous donne une valeur moyenne de 0,73 g par litre, mais les valeurs sont très variables (0,20 à 1,85 g par litre). Parmi les vertébrés, seuls les Batraciens urodèles ont une valeur de la glycémie inférieure à celle des anoures . En effet les plus fortes valeurs, trouvées par MILLER et ROBBINS (1955 - 312) , chez " Triturus torosus " , sont en moyenne de 0,280 g par litre . Les travaux d'un certain nombre d'auteurs ont été analysés par MILLER et WURSTER (1958 - 313 ) . Ils ont montré que chez les Amphibiens et les Mammifères le niveau de la glycémie semble plus stable que celui des Poissons, des Reptiles et des Oiseaux .

Chez les grenouilles en état d'asphyxie (celles qui ont respiré une atmosphère pauvre en oxygène et riche en anhydride carbohique) , l'hyperglycémie que nous avons constatée est comparable à celle enregistrée chez le chien par D. CORDIER ( 1933 - 244 ) ; chez un premier chien le

taux du glucose sanguin passe de 0,882 g à 1,812 g par litre ; chez un deuxième chien de 0,852 g à 1,876 g par litre, pour des durées d'asphyxie de 165 à 122 minutes respectivement .

Chez le rat, PIERY ( 1957 - 13 ) constate une augmentation de la glycémie de 1,14 g à 1,2 g par litre, après inhalation de $CO^2$ pur entraînant la mort de l'animal en 2 à 3 minutes . Dans les mélanges ( anhydride carbonique, azote et oxygène) l'effet hyperglycémiant est beaucoup plus marqué : la concentration en glucose peut atteindre 4 à 5 g par litre de sang .

Chez les grenouilles en état d'anoxie (celles qui ont respiré une atmosphère simplement pauvre en oxygène) nous avons constaté une forte hyperglycémie . Nos résultats ne sont pas toujours en accord avec les observations faites chez les vertébrés supérieurs . Mais on sait, comme l'ont fait remarquer VAN MIDDLESWORTH, KLINE et BRITTON ( 1943 - 268) que l'effet de l'anoxie sur la glycémie peut être variable selon la durée de l'exposition au manque d'oxygène, l'acclimatement et l'état de nutrition des animaux .

De plus l'hyperglycémie enregistrée dans nos propres recherches reste, bien que voisine , inférieure à celle observée par PFLUGER ( 278 ) chez la grenouille restée 75 minutes dans l'azote pur ( le taux du glucose dans le sang atteint alors 4 fois sa valeur normale) . Elle est inférieure aussi à celle observée chez la tortue maintenue en anoxie pendant 28 heures, JOHLIN et MORELAND ( 1933 - 307 ) trouvent des valeurs très dispersées autour des moyennes suivantes : 0,50 g . par litre chez les tortues normales , 12 g par litre chez les tortues anoxiques .

Si nous comparons les effets de l'asphyxie et ceux de l'anoxie (tableaux 23 et 24) nous constatons qu'ils sont en moyenne sensiblement les mêmes ( leur différence n'est pas significative du point de vue statistique : tableau 24 ) . Remarquons pourtant que la glycémie s'élève au cours de l'asphyxie à des niveaux jamais atteints chez les animaux anoxiques . Cette constatation doit être rapprochée des conclusions des recherches de D. CORDIER ( 1933 - 244 ) et de PIERY ( 1957 - 13 ) . Ces auteurs ont montré que, chez le chien et chez le rat, respectivement, c'était l'augmentation du taux de $CO^2$ tissulaire qui se produit brusquement après l'arrêt des mouvements respiratoires, qui était la cause effective de l'hyperglycémie observée dans la phase terminale de l'anoxie . Et l'on sait que chez la grenouille la mort ne suit que de loin l'arrêt des mouvements respiratoires ( 1 heure environ ) .

On a montré que chez le mammifère, une grande partie du glucose sanguin provient de la glycogénolyse hépatique . Il en est donc vraisemblablement de même chez les batraciens, puisque nous venons d'établir que chez la grenouille, les états d'asphyxie ou d'anoxie entrainent une diminution du taux du glycogène dans le foie et une augmentation du taux du glucose sanguin . Cette constatation doit être rapprochée du fait que l'anoxie provoque, on le sait, une sécrétion d'adrénaline, et que cette substance accélère la glycogénolyse hépatique chez les batraciens . D'autres auteurs avaient déjà constaté que le foie est indispensable au déclenchement du diabète pancréatique ou hypophysaire chez les batraciens . FOGLIA ( 1942 - 314 ) observe que chez le crapaud, après ablation partielle du foie et pancréatectomie, la glycémie augmente d'autant moins qu'il reste moins de foie . HOUSSAY et RIETTI ( 1950 - 315 ) font la preuve qu'il n'y a pas d'hyperglycémie chez les crapauds éviscérés auxquels on a injecté un extrait de la " pars distalis " de l'hypophyse .

Cependant une faible partie du glucose plasmatique pourrait peut être provenir des tissus périphériques ou des érythrocytes, comme l'a suggéré récemment GIGON ( 1960 - 316 ) .

A la suite des observations de BANG en 1913, qui avait supposé que l'organisme possède des réserves en hydrates de carbone autres que celles du foie, du muscle et du sang, cet auteur étudie le passage du sucre dans le sang, après administration de cette substance " per os " ou en injection .

Il établit d'abord qu'il existe un certain parallélisme entre la teneur en carbone du sang total ( dosé par la méthode de Pregl) et l'absorption de l'infra-rouge par les érythrocytes ( estimée photographiquement) . Il constate ensuite qu'après ingestion de glucose ou après injection d'insuline, le taux de carbone dans le sang total varie dans le même sens que la glycémie mais avec une amplitude plus grande . Dans ces mêmes circonstances, la photographie met en évidence un changement de l'opacité des érythrocytes à l'infra-rouge . Cette opacité augmente après ingestion de glucose, diminue après administration d'insuline . GIGON suppose donc que les hématies seraient capables d'emmagasiner très rapidement le glucose sous forme liée non réductrice et de libérer cette réserve non moins vite .

## - VI - CONCLUSIONS -

Dans ce chapitre nous avons montré que chez la grenouille l'asphyxie ou l'anoxie progressives entrainent une forte augmentation du taux du glucose dans le sang . Cette hyperglycémie est presque aussi intense en anoxie qu'en asphyxie .

Tableau 20

| N° de la Grenouille | Sexe | Poids g | Glycémie g pour 1000 $cm^3$ |
|---|---|---|---|
| 118 | M | 62 | 0.484 |
| 119 | M | 30 | 0.286 |
| 121 | M | 80 | 0.240 |
| 122 | M | 92 | 0.276 |
| 124 | M | 55 | 0.732 |
| 125 | F | 59 | 0.218 |
| 129 | F | 82 | 0.278 |
| 132 | F | 70 | 0.406 |
| 133 | M | 55 | 0.122 |
| 137 | M | 67 | 0.650 |
| 138 | M | 72 | 0.677 |
| 139 | M | 70 | 0.336 |
| 167 | F | 85 | 0.291 |
| 267 | M | 42 | 0.453 |
| 268 | F | 35 | 0.353 |
| Moyenne | | | 0.387 |
| Ecart - type | | | 0.179 |
| Erreur standard de la moyenne | | | 0.046 |

Glycémie chez la Grenouille normale

Tableau 21

| N | Sexe | Poids g | Survie | Glycémie g pour 1000 $cm^3$ |
|---|---|---|---|---|
| 116 | M | 50 | 25 h | 0.538 |
| 117 | M | 50 | 27 h | 0.538 |
| 123 | M | 55 | 24 h | 1.560 |
| 128 | F | 65 | 23 h | 1.982 |
| 130 | M | 55 | 21 h | 0.408 |
| 131 | M | 55 | 21 h | 1.162 |
| 140 | M | 60 | 20 h | 1.844 |
| 141 | M | 58 | 20 h | 1.574 |
| 142 | M | 60 | 19 h 30 | 1.371 |
| 143 | F | 75 | 19 h 30 | 1.200 |
| 146 | M | 65 | 20 h | 1.877 |
| 148 | F | 82 | 25 h | 1.242 |
| 150 | F | 75 | 21 h | 2.076 |
| 151 | F | 75 | 21 h | 2.080 |
| 152 | F | 60 | 21 h | 1.854 |
| Moyenne | | | | 1.420 |
| Ecart - type | | | | 0.566 |
| Erreur standard de la moyenne | | | | 0.146 |

Glycémie de la Grenouille asphyxique

Tableau 22

| N | Sexe | Poids g | Survie | Glycémie g pour 1000 $cm^3$ |
|---|---|---|---|---|
| 156 | M | 65 | 24 h | 1.868 |
| 157 | F | 48 | 24 h | 1.120 |
| 158 | F | 83 | 22 h | 1.352 |
| 160 | F | 87 | 19 h | 1.288 |
| 162 | M | 62 | 24 h | 1.103 |
| 163 | F | 69 | 24 h | 0.713 |
| 164 | M | 55 | 20 h | 0.779 |
| 169 | M | 65 | 20 h | 1.782 |
| 170 | F | 65 | 21 h | 1.231 |
| 171 | M | 50 | 21 h | 1.552 |
| 172 | M | 75 | 22 h 30 | 1.209 |
| 173 | M | 55 | 22 h 30 | 1.120 |
| 256 | M | 40 | 33 h 30 | 1.173 |
| 261 | F | 45 | 32 h 30 | 0.916 |
| 262 | F | 47 | 32 h 30 | 1.445 |
| Moyenne | | | | 1.243 |
| Ecart - type | | | | 0.326 |
| Erreur standard de la moyenne | | | | 0.084 |

Glycémie de la Grenouille anoxique

Tableau 23

| Animaux | N | Glycémie g pour 1000 $cm^3$ |
|---|---|---|
| Normaux | 15 | 0.387 $\pm$ 0.046 |
| Asphyxiques | 15 | 1.420 $\pm$ 0.146 |
| Anoxiques | 15 | 1.243 $\pm$ 0.084 |

Tableau récapitulatif montrant les taux de glucose sanguin chez les Grenouilles normales, asphyxiques & anoxiques

Tableau 24

| Comparaison entre animaux | d | t |
|---|---|---|
| Normaux et asphyxiques | 1.033 | 6.802 |
| Normaux et anoxiques | 0.856 | 9.021 |
| Asphyxiques et anoxiques | 0.177 | 1.059 |

Signification statistique des différences observées

$\lambda = 2.048$

## Chapitre Trois

## VARIATION DE LA LACTACIDEMIE CHEZ LES GRENOUILLES SOUMISES A L'ASPHYXIE OU A L'ANOXIE PROGRESSIVES

### I - PREAMBULE -

Ce chapitre est consacré à l'étude de la variation du taux de l'acide lactique dans le sang des grenouilles qui ont séjourné dans des atmosphères asphyxiques ou anoxiques .

On sait que l'acide lactique est le produit ultime de la dégradation anaérobie des glucides . En présence d'oxygène, une partie de ce métabolite est oxydée et donne du $CO^2$ et de l'eau, l'autre partie sert à la resynthèse du glycogène ou de métabolites intermédiaires .

Chez un sujet normal, au repos, COOK et HURST ( 1933 - 67) ont montré que l'acide lactique du sang ne serait produit ni des muscles, ni du cerveau, mais dans le sang lui-même et dans les poumons . L'activité glycolytique du sang serait régularisée par son équilibre physico-chimique et l'excès d'acide lactique serait resynthétisé en glycogène dans le foie .

D'autre part, EVANS ( 1922 - 317 ) , PULVER et VERZAR ( 1941 - 318 ) ont montré que dans le sang, in vitro, le glucose sanguin est converti en acide lactique grâce aux leucocytes .

D'autre part ANREP et CANNON ( 1923 - 319 ) , GESELL, KRUEGER, GORHAM et BERNTHAL ( 1930 - 320 ) ont montré que la formation de l'acide lactique est fonction du pH sanguin .

COOK et HURST ( 67 ) confirment ces résultats en montrant que l'ingestion de bicarbonate de sodium provoque chez l'homme une augmentation du pH sanguin et une formation accrue d'acide lactique .

Au cours de l'effort musculaire, le muscle produit beaucoup d'acide lactique . Sa formation a été étudiée par de nombreux expérimentateurs, notamment par MEYERHOF ( 1920 - 56 ) ; HILL, LONG et LUPTON ( 1924 - 321 ) et récemment par DRUTEL, MAGNIN, MOLLARD et BAUMANN ( 1960 - 322 ) qui ont établi la courbe de décharge de l'acide lactique au cours de l'effort musculaire .

D'autres organes sont également capables de produire de l'acide lactique, tels le foie ( BOTT et WILSON ; 1935 - 323) ; le cerveau ( KHAIKINA ; 1958 - 324 ) ; le rein, le muscle, le testicule ( HALDI, 1932 - 325) .

L'utilisation de l'acide lactique a été étudiée par ALPERT et ROOT ( 1954 - 326 ) chez le chien normal et éviscéré par exclusion circulatoire du foie et du rein . A la suite d'une injection intraveineuse d'une solution de lactate de sodium racémique et de L-lactate de sodium, ils ont estimé le taux de disparition du lactate en fonction de la consommation d'oxygène . Ils ont constaté que le lactate du plasma disparaît grâce à trois mécanismes : une oxydation, une reconversion en ses précurseurs, une excrétion par le rein . Le lactate excrété par le rein vient en déduction du lactate disparu pour le calcul du lactate utilisé .

On connait également le rôle important du muscle cardiaque dans l'utilisation de l'acide lactique ; l'étude bibliographique de cette question a été faite par DESSAUX ( 1954 - 224 ) . Cette utilisation est d'ailleurs limitée : LEMARCHANDS et DESSAUX ( 1955 - 327 ) ( 1956 - 328 ) ont montré que chez le rat hépactectomisé il y a hypoglycémie et hyperlactacidémie mais que l'acide lactique en excès n'est utilisé par le coeur, pour augmenter sa réserve glycogénique, que si le rat a reçu par voie intestinale une solution glucosée provoquant une hyperlactacidémie supérieure à 1 g par litre .

On peut donc voir que le métabolisme de l'acide lactique, qui est continuellement formé, retransformé, en ses précurseurs, dégradé par oxydation, excrété par le rein, dépend à la fois de l'intégrité des organes et des tissus et d'un apport continuel d'oxygène . Du fait de la rapidité de son apparition et de sa disparition, l'acide lactique est à même d'exercer dans le sang un pouvoir tampon important .

Les déterminations de la lactacidémie chez l'animal normal ont été faites presque exclusivement chez les mammifères . Chez les batraciens la régulation de la glycémie se fait sensiblement de la même manière que chez les vertébrés supérieurs, comme nous l'avons montré dans le chapitre précédent . Il est possible qu'il en soit de même pour le métabolisme, de l'acide lactique .

Les expériences de perfusion du coeur de grenouille réalisées par CLARK, GADDIE et STEWART ( 1934 - 329 ) CLARK, EGGLETON et EGGLETON ( 1932 - 330 ) ; BRODY ( 1930 - 331 ) prouvent que cet organe est sensible à l'acide lactique et capable de le métaboliser . La même technique, appliquée au foie chez le même animal a permis à CRAIG ( 1959 - 143 ) de constater que des substances telles que l'adrénaline ou l'acide monoiodoacétique sont capables, la première d'augmenter la production d'acide lactique, la deuxième de la diminuer .

Les expériences les plus nombreuses ont été faites sur le muscle isolé de grenouille, mis en incubation dans des liquides physiologiques : MEYERHOF et MEIER ( 1924 - 332 ) , BASTEDO et IRVING ( 1928 - 57 ) ,

CORI, CORI et HEGNAUER ( 1937 - 333 ) ont étudié la formation de l'acide lactique dans le muscle au repos et dans le muscle fatigué ; RONZONI et KERLY ( 1933 - 58 ) , KERLY et RONZONI ( 1933 - 59 ) , RONZONI et KERLY ( 1933 - 334 ) dans le muscle en anaérobiose ; HEGNAUER et CORI ( 1934 - 162) , l'action de l'adrénaline sur le catabolisme et l'anabolisme des glucides dans le muscle .

Ces diverses considérations et particulièrement les résultats déjà obtenus dans l'étude de la production et l'utilisation de l'acide lactique chez quelques mammifères et chez les grenouilles, nous ont incitée à mesurer le taux de la lactacidémie chez ces dernières, et l'ampleur des variations au cours des asphyxies et anoxies progressives .

Nous avons déterminé dans une première partie le niveau de la lactacidémie normale .

Dans une deuxième partie nous avons étudié la cinétique de la formation de l'acide lactique chez les grenouilles en asphyxie .

Dans une troisième partie nous avons procédé aux mêmes mesures chez les grenouilles en anoxie .

## II - RESULTATS -

### A) Lactacidémie chez la grenouille normale .

Les valeurs moyennes que nous avons obtenues pour trois séries d'animaux sont respectivement de 243 $\pm$ 45 mg par litre, 279 $\pm$ 37 mg et 116 + 13 mg ( tableaux 25, 27, 31 ) .

A l'intérieur d'une même série, les variations individuelles sont assez grandes mais elles sont de même ordre de grandeur que celles qui ont été mentionnées par différents auteurs pour diverses espèces animales.

Chez l'homme au repos, DRUTTEL, MAGNIN, MOLLARD et BAUMANN ( 1960 - 322 ) trouvent des valeurs normales comprises entre 74 et 279 mg par litre dans le sang veineux et entre 60 et 155 mg dans le sang artériel . Les limites correspondantes sont, chez le chien 110 et 260 mg par litre ( ROGEON, 1937 - 335 ) . Chez le rat 125 et 417 mg ( LEMARCHANDS et DESSAUX 1956 - 328 ) . Chez la tortue 90 et 450 mg par litre ( MORELAND , 1937 - 336 ) .

### B) Lactacidémie chez la grenouille soumise à l'asphyxie .

Nous avons vu que chez l'individu normal, l'effort musculaire est une des sources principales de la production de l'acide lactique

qui diffuse facilement dans le sang . Cette substance disparaît rapidement lorsque l'oxygénation est normale, elle s'accumule dans le sang dans le cas contraire . Que se passe-t-il lorsque l'atmosphère est pauvre en oxygène et riche en anhydride carbonique ?

RONZONI et KERLY ( 1933 - 334 ) ont placé des muscles isolés de grenouille en anaérobiose à différents pH et ont déterminé le taux d'acide lactique apparu dans le milieu . A pH 9, il y a une production d'acide lactique correspondant exactement à la destruction des hydrates de carbone présents initialement ; à pH 7 la production diminue et à pH 6 elle n'est sensible qu'au bout de 3 heures . Après oxygénation, la restauration est rapide .

Des conditions d'asphyxie comparables ont été réalisées in vivo chez la grenouille et le lapin par D. CORDIER et MAGNE et MAYER ( 1930 - 337) , puis les résultats confirmés chez le chien par D. CORDIER ( 1934 - 338 ) . L'asphyxie par confinement produit chez la grenouille et le lapin une forte augmentation de la lactacidémie . Le processus est réversible après retour à l'air atmosphérique mais il est plus lent que pour le muscle isolé . Chez le chien , il y a une diminution du taux de l'acide lactique au début de l'asphyxie, par suite de l'acidose gazeuse ($CO^2$) et par là une diminution du pH . Puis, lorsque le manque d'oxygène devient grave, à l'acidose gazeuse s'ajoute une acidose par accumulation d'acide lactique . Le taux de ce dernier augmente brusquement avant la mort .

Des résultats analogues ont été trouvés par HERBER ( 1948 - 339 ) sur le chien soumis au confinement dans des volumes d'air réduits .

Dans nos expériences, nous nous sommes proposée de déterminer la cinétique de la formation de l'acide lactique chez la grenouille soumise à l'asphyxie par confinement .

Un premier lot d'animaux a été sacrifié peu avant la mort . Un deuxième lot au moment de l'arrêt respiratoire et un troisième au bout d'une période de 15 heures .

1°/- Animaux sacrifiés peu avant la mort .

Les résultats montrent que les grenouilles ont pu survivre pendant 20 à 24 h 45, à l'asphyxie (tableau 26 ) . L'atmosphère contient alors environ 3,5 p.100 d'oxygène et 12,4 p.100 de $CO^2$ (tableau 9) . Le taux moyen de l'acide lactique dans le sang total est de 2.286 $\pm$ 363 mg par litre (tableau 26) . Nous pouvons voir que les valeurs individuelles sont assez variables cependant la différence avec la valeur normale est hautement significative ( tableau 35 ) .

2°/- Animaux sacrifiés au moment de l'arrêt respiratoire .

Nous avons vu dans la première partie de notre exposé, que les animaux peuvent vivre encore une heure après l'arrêt des mouvements respiratoires .

La survie de ces animaux est de 20 à 26 heures ( tableau 29 ) . L'atmosphère contient environ 4,58 p.100 d'oxygène et 10,2 p. 100 de $CO^2$ (tableau 11) . La valeur moyenne de la lactacidémie est de 645 $\pm$ 202 mg par litre ( tableau 29 ) .

La différence avec la moyenne des valeurs normales est notable cependant les variations individuelles sont grandes, et cette différence n'est pas significative du point de vue statistique ( tableau 35 ) .

3°/- Animaux sacrifiés au bout de 15 heures .

L'atmosphère contient après ce laps de temps 5,4 p. 100 d'oxygène et 9,8 p.100 de $CO^2$ (tableau 11) . La valeur moyenne de la lactacidémie est de 149 $\pm$ 28 mg par litre ( tableau 32 ) .

La différence avec la moyenne des valeurs normales n'est pas significative elle non plus ( tableau 35 ) .

Ces résultats, obtenus à trois moments différents de l'asphyxie montrent que l'hyperlactacidémie apparaît peu avant la mort des animaux, lorsque le pourcentage d'oxygène dans l'atmosphère est faible .

C) Lactacidémie chez la grenouille soumise à l'anoxie .

Nous venons d'étudier la cinétique de la formation de l'acide lactique lorsque les grenouilles respirent une atmosphère pauvre en $O^2$ et riche en $CO^2$ .

Que se passe-t-il lorsque les animaux respirent une atmosphère confinée, pauvre en oxygène, mais sans anhydride carbonique ?

Les travaux de D. CORDIER ( 1934 - 338 ) ont montré que l'asphyxie par manque d'oxygène produit, après une brève alcalose initiale, correspondant à l'élimination du $CO^2$ , un état d'acidose par acides fixes . Le sang artériel s'enrichit en effet progressivement en acide lactique . Cette augmentation est faible au début de l'anoxie, puis elle devient très grande à l'approche de la mort . Les effets de l'anoxie et de l'hypoxie sur la production d'acide lactique dans les tissus et dans le sang ont été en outre constatés par de nombreux expérimentateurs chez le chien ( GESELL, KRUEGER, NICHOLSON, BRASSFIELD et PELECOVICH, 1932 - 340

ALPERT, KAYNE et HASLETT, 1958 - 341 ; BIDDULPH, VAN FOSSAN, CRISCUOLO et CLARK, 1958 - 342 ; HUCKABEE, 1959 - 343 ) chez le rat ( VAN FOSSAN et BIDDULPH, 1959 - 344 ) et chez l'homme ( HARBOE, 1957 - 345 ; HOCKABEE , 1958 - 346 ) . D'une manière générale, la lactacidogénèse est importante mais elle est variable avec les espèces, les individus, les tissus et surtout les types d'anoxie réalisés .

Chez les poecilothermes, on sait qu'il y a également production d'acide lactique au cours de l'anoxie . Elle a été mise en évidence par MORELAND ( 1937 - 336 ) chez la tortue ; par CLARK, GADDIE et STEWART ( 1934 - 329 ) dans le coeur de grenouille ; par KERLY et RONZONI ( 1933 - 58 - 59 ) (334 ) dans le muscle isolé de grenouille .

Dans nos expériences, nous avons déterminé le niveau de la lactacidémie chez la grenouille anoxique . Nous avons étudié la cinétique de la formation de ce métabolite au cours de l'anoxie comme nous l'avons fait au cours de l'asphyxie .

1°/- Animaux sacrifiés peu avant la mort .

L'état d'atonie qui précède de peu la mort est observé chez la grenouille après 24 à 33 heures 30 minutes de séjour dans l'enceinte expérimentale ( tableau 28 ) . L'atmosphère contient alors environ 1,18 p. 100 d'oxygène ( tableau 10 ) et le taux moyen de la lactacidémie est de 2,103 $\pm$ 213 mg par litre ( tableau 28 ) . Les valeurs individuelles sont assez variables mais la différence avec la moyenne des valeurs normales est statistiquement significative ( tableau 35 ) .

2°/- Animaux sacrifiés au moment de l'arrêt respiratoire .

Les animaux ainsi sacrifiés avaient séjourné de 24 à 29 heures dans le dispositif expérimental ( tableau 30 ) . L'atmosphère de celle-ci contient en fin d'expérience, environ 4,8 p. 100 d'oxygène ( tableau 12) . La valeur moyenne de la lactacidémie est de 1.161 $\pm$ 205 mg par litre ( tableau 30 ) . La différence avec la moyenne des valeurs normales est statistiquement significative ( tableau 35 ) .

3°/- Animaux sacrifiés au bout de 15 heures .

Après ce laps de temps, l'atmosphère respiré par ces animaux contient environ 8,8 p. 100 d'oxygène ( tableau 14) . La valeur moyenne

du taux de l'acide lactique sanguin est de 486 ± 129 mg par litre (tableau 33) . La différence avec la valeur moyenne des animaux normaux est significative du point de vue statistique (tableau 35) .

Ces résultats obtenus au cours de l'anoxie progressive montrent que l'acide lactique apparaît dans le sang avant l'arrêt respiratoire, puis continue à être produit en grande quantité jusqu'à la mort de l'animal .

## III - DISCUSSION DES RESULTATS -

Nous avons indiqué au début de ce chapitre le niveau moyen de la lactacidémie chez la grenouille normale qui est de 116 à 279 mg par litre de sang total . Cette valeur est du même ordre de grandeur que celle trouvée chez d'autres espèces animales . Chez l'homme elle est de 115 mg par litre ( DRUTTEL, MAGNIN, MOLLARD et BAUMANN 1960 - 322 ) ; chez le chien de 189 mg par litre ( ROGEON 1937 - 335 ) ; chez le rat de 243 mg par litre ( LEMARCHANDS et DESSAUX 1956 - 328 ) ; chez les poissons de 136 mg chez la carpe et de 157 mg par litre chez la tanche ( SECONDAT 1952 - 347 ) ; chez la tortue de 280 à 600 mg par litre ( MORELAND 1933 - 336 ) .

Il nous faut remarquer cependant que le taux moyen de l'acide lactique sanguin est, dans l'une des trois séries de grenouilles normales que nous avons étudiées, nettement plus bas que dans les deux autres séries ( tableau 36 ) . Cette différence pourrait être due au fait que les deux premières séries d'expériences ont été faites pendant les mois de Novembre et Décembre, et la troisième fin Décembre - début Janvier . En effet nous avons fait quelques dosages au printemps, et nous avons obtenu une valeur moyenne de 75 ± 5,7 mg par litre ( tableau 33a) . Il est donc possible que dès le mois de Janvier, les processus d'oxydations soient plus actifs que dans les deux mois précédents .

En ce qui concerne la lactacidémie chez les grenouilles asphyxiques, nos résultats montrent que l'acide lactique n'apparaît pas dans le sang que dans la phase terminale de l'expérience, au moment de l'agonie ( tableaux 34 et 35 ) .

En effet il n'y a pratiquement pas davantage d'acide lactique dans le sang des animaux soumis à une asphyxie de 15 heures que dans celui des animaux normaux . Pourtant l'atmosphère respirée en fin d'expérience contient 5,4 p. 100 d'$O^2$ et 9,8 p.100 de $CO^2$ . Lorsque les mouvements respiratoires cessent, le taux de l'acide lactique commence à croitre dans le sang . La valeur moyenne trouvée chez 9 grenouilles

ne présente sans doute pas de différence significative avec celle établie chez les animaux normaux ( tableau 35 ) .

Cependant, si l'on examine le tableau 29 on constate que la susceptibilité individuelle est très grande . Certains animaux ne sont pas en état d'hyperlactacidémie ( les n° 223 et 224 dont le sang titre 97 et 143 mg d'acide lactique par litre ) ; d'autres ont déjà une quantité notable d'acide lactique sanguin 1792 et 1379 mg par litre pour les n° 282 et 283 respectivement .

Cette irrégularité des résultats pourrait provenir du fait qu'il est difficile de saisir chez ces animaux le moment précis ou se produit l'arrêt respiratoire . Il est donc probable que c'est à ce stade de l'asphyxie que l'acide lactique commence à apparaître en quantités anormales pour être produit ensuite très rapidement jusqu'à la mort, moment où il atteint un niveau dix fois plus élevé que le niveau initial .

La même variation a été observée chez le chien soumis à l'asphyxie par confinement ( D. CORDIER 1934 - 338 ) ; l'acide lactique commence à apparaître dans le sang lorsque la teneur en oxygène dans l'air respiré devient égale à 5 p.100 pour s'élever brusquement jusqu'à la mort de l'animal qui se produit quand le taux d'oxygène est de 3 p.100 environ et le taux de $CO^2$ de 17 p.100 .

Chez le chien , l'acidose gazeuse ($CO^2$) empêcherait d'abord la lactacidémie d'augmenter malgré le manque d'oxygène . Ce dernier s'aggravant , ce mécanisme régulateur serait débordé et le taux d'acide lactique s'accroîtrait rapidement dans la phase terminale de l'asphyxie par confinement . Il est possible que le même mécanisme joue chez la grenouille . Son action pourrait même être renforcée par le fait que, dans une atmosphère riche en $CO^2$, la sécrétion cutanée d'anhydride carbonique est inhibée, ce qui, par effet Bohr aggrave encore l'anoxie au niveau des tissus .

Dans le cas des grenouilles en anoxie, nos résultats montrent que l'acide lactique apparaît progressivement dans le sang, puis d'une façon accélérée dans la phase terminale de l'expérience .

Les animaux qui ont été sacrifiés, au bout de 15 heures présentent déjà une légère hyperlactacidémie, significative du point de vue statistique ( tableaux 34 et 35 ) : le taux d'acide lactique s'est déjà accru de 340 mg par litre quand le mélange gazeux inhalé contient encore 8,8 p. 100 d'oxygène environ . Lorsque se produit l'arrêt des mouvements respiratoires cette hyperlactacidémie s'est accentuée ( l'accroissement est de 883 mg par litre ) dans une atmosphère qui contient 4,8 p. 100 environ d'oxygène . Cette augmentation se poursuit jusqu'à la mort de l'animal ( 1.824 mg par litre, le mélange gazeux ne titrant plus que 1,2 p.100 d'oxygène) .

Le processus est identique à celui qui a été constaté chez le chien soumis au même type d'anoxie, par D. CORDIER ( 1934 - 338 ) . La production d'acide lactique est progressive, depuis le début de l'anoxie jusqu'à la mort de l'animal où le taux est considérable . Le manque d'oxygène provoque donc, par arrêt des oxydations tissulaires, l'apparition d'acide lactique à un stade précoce de l'anoxie progressive.

Si nous comparons la formation de l'acide lactique au cours de l'asphyxie et au cours de l'anoxie, nous pouvons constater que l'évolution est différente .

Au bout de 15 heures, nous pouvons observer que les grenouilles soumises à l'anoxie sont déjà en état de légère hyperlactacidémie qui fait défaut chez les animaux soumis à l'asphyxie . La différence est encore plus accentuée au moment de l'arrêt des mouvements respiratoires . C'est après ce stade que la production d'acide lactique est considérable, dans les deux cas, il apparaît donc bien que l'anhydride carbonique retarde l'apparition de l'acide lactique dans le sang .

En effet , nous pouvons remarquer que les grenouilles asphyxiées pendant 15 heures respirent, avant d'être sacrifiées, une atmosphère contenant 5,4 p. 100 d'$O^2$ et 9,8 p.100 de $CO^2$ . Elles ont une lactacidémie normale . Tandis que les grenouilles en anoxie pendant le même temps, qui respirent encore dans une atmosphère contenant 8,8 p. 100 d'oxygène ont déjà une hyperlactacidémie légère, mais significative ( tableaux 35 et 37) . Le manque d'oxygène est donc bien la cause de la lactacidogénèse . Si nous comparons nos observations à celles faites par D. CORDIER ( 1934 - 338 ) sur le chien soumis aux mêmes conditions, pendant moins longtemps il est vrai, on peut constater qu'il y a un parallélisme étroit dans la cinétique de la formation de l'acide lactique chez les deux espèces animales étudiées. Mais au stade final de l'expérience les résultats deviennent différents . Alors que chez le chien, la lactacidémie est beaucoup plus élevée en anoxie qu'en asphyxie ; elle passe respectivement de 390 à 1.002 mg par litre et de 198 à 510 mg par litre, chez la grenouille par contre, la lactacidémie est sensiblement la même dans les deux types d'agression : en anoxie elle atteint finalement 2.103 mg par litre et en asphyxie 2.286 mg par litre .

Peut être pourrions-nous expliquer cette différence de la façon suivante . Chez la grenouille l'arrêt respiratoire précède de beaucoup la mort ( 1 heure enviroh ) ; de plus dans une atmosphère riche en anhydride carbonique, la sécrétion cutanée de ce gaz est inhibée . Alors que chez le chien, dans la phase terminale, assez brève, de l'asphyxie par confinement, le taux du $CO^2$ sanguin diminue ( l'acide carbonique est chassé par

l'acide lactique) , chez la grenouille ce taux pourrait rester très élevé . Par suite de l'effet Bohr, l'anoxie tissulaire serait plus grave que ne le laisse supposer la composition de l'atmosphère dans l'enceinte expérimentale . Ce qui permettrait à la lactacidémie asphyxique de s'élever (1) en fin d'expérience, au niveau de la lactacidémie anoxique .

Ce processus pourrait se trouver favorisé par la longue durée de nos expériences . Au cours de l'anoxie l'hyperlactacidémie se développe , nous l'avons vu, plus rapidement que pendant l'asphyxie : mais peut être, cela lui permet-il seulement d'atteindre plus tôt une valeur limite voisine de 2.103 mg par litre . L'hyperlactacidémie asphyxique aurait le temps d'atteindre ce même niveau avant la fin de l'expérience . Au cours de l'anoxie, le catabolisme oxydatif des hydrates de carbone cèderait d'abord la place au processus glycolytique ; ceux-ci s'arrêteraient à leur tour lorsque le pH aurait atteint une valeur suffisamment basse du fait de l'accumulation de l'acide lactique .

Notre hypothèse rejoindrait, de cette manière, les conclusions des recherches de DESSAUX ( 1954 - 224 ) sur le rat , de CHIBBARO ( 1952 - 241 ) sur le crapaud et de RYBACK et TREPEAU ( 1957 - 348 ) sur la grenouille : au cours de l'anoxie l'épuisement du glycogène cardiaque est limité par l'accumulation d'acide lactique et l'accroissement de la concentration en ions $H^+$ qui en résulte . CLARK, GADDIE et STEWART ( 1934 - 329 ) ont en effet montré que le coeur de grenouille ne fonctionne plus à un pH inférieur à 6,5 . D'après DE HAAN et FIELD ( 1959 - 349 ) l'acidose créée par l'acide lactique pourrait activer certains enzymes protéolytiques endommageant aussi les protéines et les systèmes enzymatiques nécessaires au fonctionnement cardiaque .

## IV - CONCLUSIONS -

Dans ce chapitre, nous avons montré que les grenouilles soumises à une asphyxie ou une anoxie progressives ont une hyperlactacidémie considérable . En asphyxie, la production d'acide lactique se fait brusquement, peu avant la mort de l'animal . En anoxie, l'hyperlactacidémie se fait progressivement .

Dans les deux types d'agression, le niveau de la lactacidémie est le même au stade final de l'expérience .

---

(1) Les autres acides " éthero solubles " du sang peuvent jouer un rôle analogue à l'acide lactique ( D. et G. CORDIER 1948 - 350 ) .

Tableau 25

| N° de la Grenouille | Sexe | Poids g | Acide lactique mg pour 1000 $cm^3$ |
|---|---|---|---|
| 204 | F | 62 | 312 |
| 205 | F | 72 | 133 |
| 206 | F | 55 | 279 |
| 208 | M | 67 | 507 |
| 209 | M | 55 | 351 |
| 210 | M | 48 | 117 |
| 216 | M | 55 | 150 |
| 217 | M | 50 | 384 |
| 226 | F | 50 | 78 |
| 227 | F | 55 | 123 |
| Moyenne | | | 243 |
| Ecart - type | | | 143 |
| Erreur standard de la moyenne | | | 45 |

Lactacidémie chez la Grenouille normale

Tableau 26

| N° de la Grenouille | Sexe | Poids g | Survie | Acide lactique mg pour 1000 $cm^3$ |
|---|---|---|---|---|
| 215 | M | 54 | 20 h | 644 |
| 218 | F | 45 | 20 h | 1.096 |
| 219 | F | 53 | 20 h | 1.261 |
| 229 | M | 47 | 23 h 30 | 1.833 |
| 231 | F | 40 | 21 h 30 | 1.930 |
| 232 | F | 40 | 22 h | 2.028 |
| 233 | F | 47 | 24 h 15 | 3.354 |
| 234 | M | 42 | 24 h 15 | 3.867 |
| 235 | F | 52 | 24 h 15 | 3.292 |
| 236 | M | 50 | 24 h 15 | 3.553 |
| Moyenne | | | | 2.286 |
| Ecart - type | | | | 1.146 |
| Erreur standard de la moyenne | | | | 363 |

Lactacidémie chez la Grenouille asphyxique

( peu avant la mort )

Tableau 27

| N° de la Grenouille | Sexe | Poids g | Acide lactique mg pour 1000 $cm^3$ |
|---|---|---|---|
| 243 | F | 40 | 179 |
| 245 | F | 62 | 236 |
| 246 | F | 57 | 208 |
| 263 | M | 35 | 476 |
| 264 | M | 35 | 406 |
| 265 | F | 37 | 255 |
| 266 | M | 32 | 110 |
| 267 | M | 42 | 418 |
| 268 | F | 35 | 226 |
| 271 | F | 30 | 273 |
| Moyenne | | | 279 |
| Ecart - type | | | 117 |
| Erreur standard de la moyenne | | | 37 |

Lactacidémie chez la Grenouille normale

Tableau 28

| N° de la Grenouille | Sexe | Poids g | Survie | Acide lactique mg pour 1000 $cm^3$ |
|---|---|---|---|---|
| 238 | M | 57 | 24 h | 2.801 |
| 247 | F | 62 | 24 h | 1.541 |
| 248 | F | 50 | 24 h | 2.497 |
| 250 | F | 45 | 25 h | 2.633 |
| 251 | F | 50 | 29 h | 1.745 |
| 252 | F | 40 | 29 h | 1.871 |
| 255 | F | 60 | 33 h 30 | 2.320 |
| 256 | M | 40 | 33 h 30 | 1.965 |
| 261 | F | 45 | 32 h 30 | 967 |
| 262 | F | 47 | 32 h 30 | 2.691 |
| Moyenne | | | | 2.103 |
| Ecart - type | | | | 674 |
| Erreur standard de la moyenne | | | | 213 |

Lactacidémie chez la Grenouille anoxique
( peu avant la mort )

Tableau 29

| N° de la Grenouille | Sexe | Poids g | Survie | Acide lactique mg pour 1000 $cm^3$ |
|---|---|---|---|---|
| 214 | M | 52 | 20 h | 488 |
| 215 | M | 54 | 20 h | 249 |
| 223 | M | 37 | 26 h | 97 |
| 224 | M | 47 | 26 h | 143 |
| 225 | F | 47 | 26 h | 240 |
| 230 | F | 42 | 21 h 30 | 410 |
| 253 | F | 40 | 24 h | 1.003 |
| 282 | M | 50 | 24 h | 1.792 |
| 283 | F | 50 | 24 h | 1.379 |
| Moyenne | | | | 645 |
| Ecart - type | | | | 606 |
| Erreur standard de la moyenne | | | | 202 |

Lactacidémie chez la Grenouille asphyxique

( après arrêt respiratoire )

Tableau 30

| N° de la Grenouille | Sexe | Poids g | Survie | Acide lactique mg pour 1000 $cm^3$ |
|---|---|---|---|---|
| 237 | F | 42 | 24 h | 1.473 |
| 239 | M | 45 | 24 h | 669 |
| 240 | F | 40 | 24 h | 711 |
| 241 | M | 50 | 29 h | 1.040 |
| 249 | F | 49 | 25 h | 1.301 |
| 273 | M | 55 | 24 h | 2.362 |
| 278 | M | 42 | 24 h | 1.996 |
| 279 | M | 57 | 24 h | 1.207 |
| 280 | F | 42 | 24 h | 387 |
| 281 | F | 52 | 24 h | 468 |
| Moyenne | | | | 1.161 |
| Ecart - type | | | | 650 |
| Erreur standard de la moyenne | | | | 205 |

Lactacidémie chez la Grenouille anoxique

( après arrêt respiratoire )

Tableau 31

| N° de la Grenouille | Sexe | Poids g | Acide lactique mg pour 1000 $cm^3$ |
|---|---|---|---|
| 292 | F | 60 | 150 |
| 293 | M | 52 | 64 |
| 294 | M | 60 | 116 |
| 295 | F | 52 | 41 |
| 300 | M | 72 | 87 |
| 301 | M | 32 | 145 |
| 302 | M | 39 | 174 |
| 303 | M | 60 | 145 |
| 314 | M | 45 | 139 |
| 315 | F | 54 | 99 |
| Moyenne | | | 116 |
| Ecart type | | | 42 |
| Erreur standard de la moyenne | | | 13 |

Lactacidémie chez la Grenouille normale

Tableau 32

| N° de la Grenouille | Sexe | Poids g | Acide lactique mg pour 1000 $cm^3$ |
|---|---|---|---|
| 260 | M | 32 | 136 |
| 286 | M | 46 | 94 |
| 287 | M | 50 | 167 |
| 291 | M | 48 | 73 |
| 298 | F | 50 | 75 |
| 299 | M | 62 | 139 |
| 304 | M | 60 | 354 |
| 305 | F | 55 | 249 |
| 310 | M | 62 | 85 |
| 311 | M | 66 | 117 |
| Moyenne | | | 149 |
| Ecart - type | | | 89 |
| Erreur standard de la moyenne | | | 28 |

Lactacidémie chez la Grenouille asphyxique

pendant 15 heures

Tableau 33

| N° de la Grenouille | Sexe | Poids g | Acide lactique mg pour 1000 $cm^3$ |
|---|---|---|---|
| 257 | F | 35 | 1.567 |
| 258 | F | 55 | 395 |
| 285 | M | 50 | 199 |
| 288 | M | 52 | 209 |
| 296 | F | 57 | 448 |
| 297 | M | 52 | 644 |
| 306 | M | 60 | 325 |
| 307 | M | 55 | 510 |
| 308 | F | 65 | 278 |
| 309 | F | 45 | 249 |
| Moyenne | | | 486 |
| Ecart - type | | | 407 |
| Erreur standard de la moyenne | | | 129 |

Lactacidémie chez la Grenouille anoxique

pendant 15 heures

Tableau 33 a

| N° de la Grenouille | Sexe | Poids g | Acide lactique mg pour 1000 $cm^3$ |
|---|---|---|---|
| 607 | F | 85 | 58 |
| 608 | F | 75 | 81 |
| 609 | F | 105 | 87 |
| 610 | F | 60 | 46 |
| 611 | F | 105 | 46 |
| 612 | F | 52 | 99 |
| 613 | M | 52 | 81 |
| 614 | F | 85 | 82 |
| 615 | F | 75 | 81 |
| 659 | F | 35 | 87 |
| Moyenne | | | 75 |
| Ecart - type | | | 18 |
| Erreur standard de la moyenne | | | 5,7 |

Lactacidémie chez la Grenouille normale

Tableau 34

| Animaux | N | $O^2$ % | $CO^2$ % | Acide lactique mg par litre |
|---|---|---|---|---|
| Témoins | 10 | | | 243 ± 45 |
| Asphyxiques | 10 | 3.5 | 12.4 | 2.286 ± 363 |
| Témoins | 10 | | | 243 ± 45 |
| Asphyxiques | 9 | 4.6 | 10.2 | 645 ± 202 |
| Témoins | 10 | | | 116 ± 13 |
| Asphyxiques | 10 | 5.4 | 9.8 | 149 ± 28 |
| Témoins | 10 | | | 279 ± 37 |
| Anoxiques | 10 | 1.2 | | 2.103 ± 213 |
| Témoins | 10 | | | 279 ± 37 |
| Anoxiques | 10 | 4.8 | | 1.161 ± 205 |
| Témoins | 10 | | | 116 ± 13 |
| Anoxiques | 10 | 8.8 | | 486 ± 129 |

Tableau récapitulatif sur la cinétique de la formation de l'acide lactique dans le sang des Grenouilles soumises à une asphyxie ou une anoxie progressive .

Tableau 35

| Comparaison entre les animaux | | d | t |
|---|---|---|---|
| 1 | Témoins / Asphyxiques | 2.043 | 5.6 |
| 2 | Témoins / Asphyxiques | 402 | 2.037 |
| 3 | Témoins / Asphyxiques | 33 | 0.9 |
| 1 | Témoins / Anoxiques | 1.824 | 8.4 |
| 2 | Témoins / Anoxiques | 822 | 4.2 |
| 3 | Témoins / Anoxiques | 370 | 2.6 |

Signification statistique des différences observées

$\lambda = 2.101$

Tableau 36

| Comparaison entre les témoins | d | t |
|---|---|---|
| Témoins 25<br>Témoins 27 | 36 | 0.6 |
| Témoins 25<br>Témoins 31 | 127 | 2.7 |
| Témoins 27<br>Témoins 31 | 163 | 4.1 |

Signification statistique des différences observées
= 2.101

Tableau 37

| | Comparaison entre les animaux | d | t |
|---|---|---|---|
| 1 | Asphyxiques<br>Anoxiques | 183 | 0,4 (1) |
| 2 | Asphyxiques<br>Anoxiques | 516 | 2.009 (2) |
| 3 | Asphyxiques<br>Anoxiques | 337 | 2.5 (1) |

Signification statistique des différences observées
(1) $\lambda = 2.101$ (2) $\lambda = 2.110$

## CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE

Par leurs résultats, les recherches exposées dans les trois premiers chapitres ont montré que, chez la grenouille, une asphyxie ou une anoxie progressives, sévères et de longue durée, entraine une diminution importante de la réserve glycogénique du foie, sans modification notable du glycogène musculaire . Ces changements sont accompagnés d'une forte hyperglycémie et d'une hyperlactacidémie . Enfin c'est le manque d'oxygène qui est la cause principale de la perturbation du métabolisme des glucides .

Mais, chez la grenouille, qui a un mode respiratoire différent de celui des Mammifères et une plus grande résistance au manque d'oxygène, les changements physico-chimiques et métaboliques ne deviennent comparables à ceux des vertébrés supérieurs que lorsque les agressions sont sévères et de longue durée .

Les mécanismes mis en jeu pourraient être les mêmes chez la grenouille et chez les Mammifères .

On sait que chez ces derniers, le manque d'oxygène stimule les glandes médullo surrénales, il augmente la sécrétion d'adrénaline : HERMANN et JOURDAN ( 1942 - 351 ) ; MALMEJAC et CHARDON ( 1946 - 352 ) .

Or l'action glycogénolytique de l'adrénaline est bien connue . Elle s'exerce sur le foie en libérant le glucose et provoque une hyperglycémie : SOKAL, MILLER et SARCIONE ( 1958 - 168 ) ; CAVALCA, LANUCARA et VITOLO ( 1957 - 353 ) , CRAIG ( 1958 - 142 ) .

Elle s'exerce aussi sur le muscle en libérant, non du glucose mais de l'acide lactique : HEGNAUER et CORI ( 1934 - 162 ) , BARCROFT et COBBOLD ( 1956 - 354 ) , RIESSER ( 1947 - 355 ) WALAAS et WALAAS ( 1950 - 163 ) , STADIE, HAUGAARD et MARSH ( 1951 - 164 ) .

Toutefois cet effet de l'anoxie peut être contrebalancé par l'augmentation de la sécrétion d'insuline ( FELDMANN, CORTELL et GELLHORN 1940 - 302 ) . Quant aux hormones corticosurrénales THORN et ses collaborateurs ont montré que leur action dépend des conditions expérimentales : chez le rat soumis à une hypoxie sévère - de 24 heures le taux du

glycogène hépatique baisse pendant les six premières heures et augmente ensuite ( THORN, JONES, LEWIS, MITCHEIL et KOEPF, 1942 - 356 ; LEWIS THORN, KOEPF et DORRANCE, 1942 - 357 ) . Nous aurons l'occasion de revenir sur le mécanisme d'action des hormones cortico-surrénales .

Nous pensons que chez les Batraciens se déroulent des phénomènes probablement identiques . Ceci est démontré déjà, nous l'avons vu, pour l'hyperglycémie adrénalinique . Pour le reste nous savons que le pancréas a une structure identique chez la grenouille et chez les vertébrés supérieurs . Les glandes surrénales des amphibiens sont morphologiquement différentes de celles des mammifères . Elles ne sont pas extérieures aux reins mais diffuses au sein même du tissu rénal constituant ce qu'on appelle l'interrénal .

Les éléments interrénaux sont arrangés en colonnes de différentes formes de grandeurs et les cellules chromaffines qui sécrètent l'adrénaline sont distribuées irrégulièrement le plus souvent aux extrêmités et bords des colonnes . Il y a donc une association étroite entre les cellules qui sécrètent de l'adrénaline et celles qui sécrètent des corticoïdes . Malgré ces différences morphologiques, on peut penser que les fonctions de l'interrénal sont identiques à celles des surrénales chez les Mammifères . La recherche des stéroïdes a été faite dans le sang issu du complexe rein interrénal . Elle a révélé la présence d'hydrocortisone chez " Xenopus laevis " ( JONES, PHILIPPS et HOLMES, 1958 - 358 ) . MACCHI ( 1955 - 359 ) ( 1956 - 360 ) a montré que le tissu interrénal de " Rana catesbiana " produit des stéroïdes . Les travaux ne sont cependant pas encore assez avancés pour étayer solidement notre hypothèse d'un déclenchement hormonal des troubles métaboliques observés chez les Batraciens en état d'anoxie ou d'asphyxie .

D'autres facteurs, agissant plus directement peuvent d'ailleurs être mis en cause . Il est probable que l'acidose qui va en s'aggravant à mesure que l'anoxie ou l'asphyxie deviennent plus sévères agit sur les systèmes enzymatiques qui contrôlent le métabolisme des glucides .

# TROISIEME PARTIE

## VITESSE DE LA PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE PAR DES HOMOGENEISATS DE FOIE ET DE MUSCLE DE GRENOUILLES SOUMISES A L'ASPHYXIE, L'ANOXIE OU L'HYPERCARBIE .

Dans la deuxième partie de notre exposé nous avons montré que des grenouilles qui ont été soumises à une asphyxie ou une anoxie progressive présentent une forte diminution du taux du glycogène hépatique, sans changement notable du taux du glycogène musculaire . Ces animaux ont dans les deux cas une hyperglycémie et une hyperlactacidémie considérables .

Des travaux réalisés au Laboratoire ont montré que chez le Rat, la vitesse de dégradation du glycogène par phosphorolyse est abaissée au cours de l'hypoxie ( CORDIER et TOUZE 1949 - 361 ) de l'asphyxie progressive ( CORDIER 1956 - 132 ) ou de diverses agressions déterminant des symptômes d'asphyxie tissulaire telles que le choc traumatique ( CORDIER et TOUZE 1948 - 362 ) ou le choc histaminique ( CORDIER et CORDIER 1955 - 363 ) .

Aussi nous a-t-il paru intéressant de déterminer " in vitro " et pour la comparer à la normale, la vitesse de la phosphorolyse du glycogène dans des homogénéirats de foie ou de muscle de grenouilles préalablement soumises à un confinement progressif .

Dans une première série d'expériences, nous avons fait séjourner les animaux dans une atmosphère qui s'appauvrit en oxygène en même temps qu'elle s'enrichit en anhydride carbonique .

Dans une deuxième série, la teneur de l'atmosphère en oxygène s'abaissait de la même manière, mais l'anhydride carbonique était fixé par la chaux sodée .

Dans une troisième série, les animaux ont séjourné dans une atmosphère riche en oxygène et riche en CO2 .

## Chapitre Premier

## VITESSE DE LA PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE HEPATIQUE ET MUSCULAIRE CHEZ LA GRENOUILLE NORMALE

### I - PREAMBULE -

Dans les travaux qui ont été effectués pour déterminer l'activité de la phosphorylase, la plupart des auteurs ont mesuré la capacité de l'enzyme à synthétiser le glycogène .

L'étude du processus de phosphorolyse du glycogène, qui fait l'objet de notre travail, n'a porté jusqu'à maintenant, que sur des tissus de mammifères .

OSTERN, HERBERT et HOLMES ( 1939 - 147 ) ont employé des broyats de foie de Lapin, DOETSCH ( 1945 - 148 ) le foie de Rat, SMITS ( 1943 - 150 ) RIESSER ( 1943 - 185 ) des coupes et des broyats de muscle de Rat . SHAPIRO et WERTHEIMER ( 1943 - 120 ) ont fait des déterminations sur divers tissus de Rat ( foie, muscle, cerveau, rein, tissu sous-cutané ) adulte ou impubère .

Au laboratoire, le processus de phosphorolyse a été étudié sur le parenchyme hépatique de Rat ( CORDIER et TOUZE 1948 - 362 ; CORDIER 1956 - 132 ) et le muscle strié de Poisson ( CORDIER et CORDIER 1957 - 151 ) . Sur les tissus de Grenouille, seuls THER et MULLER ( 1950 - 152 ) ont mesuré la cinétique de la phosphorolyse de broyat de muscle de grenouille .

Au cours des expériences que nous avons réalisées sur des homogénéisats de foie et de muscle sartorius de grenouille, nous avons exprimé l'intensité de la phosphorolyse du glycogène en mesurant la quantité de phosphore inorganique disparu du milieu d'incubation .

Nous rappelons que les broyats de tissu sont mis en présence d'une solution contenant un mélange de glycogène, de phosphates inorganiques et de fluorure de sodium, ce dernier destiné à empêcher l'hydrolyse ultérieure des hexoses phosphates, formés au cours de la réaction de phosphorolyse . L'incubation est faite à 26° C et des mesures ont été effectuées au bout de sept, 15 et 30 minutes . Les résultats sont exprimés en pourcentage de phosphore disparu par rapport à la quantité présente au début de l'expérience .

Nos déterminations ont été faites pendant l'hiver .

Les détails de l'expérimentation ont été donnés dans la première partie de notre exposé .

## II - RESULTATS -

### A - Phosphorolyse hépatique .

Les résultats obtenus au cours des 11 expériences sont donnés dans le tableau 38 . Les pourcentages de phosphore disparu après sept, 15 et 30 minutes d'incubation sont respectivement de :

$27,8 \pm 2,4$ , $40,8 \pm 2$ et $52,7 \pm 1,3$ pour 100 .

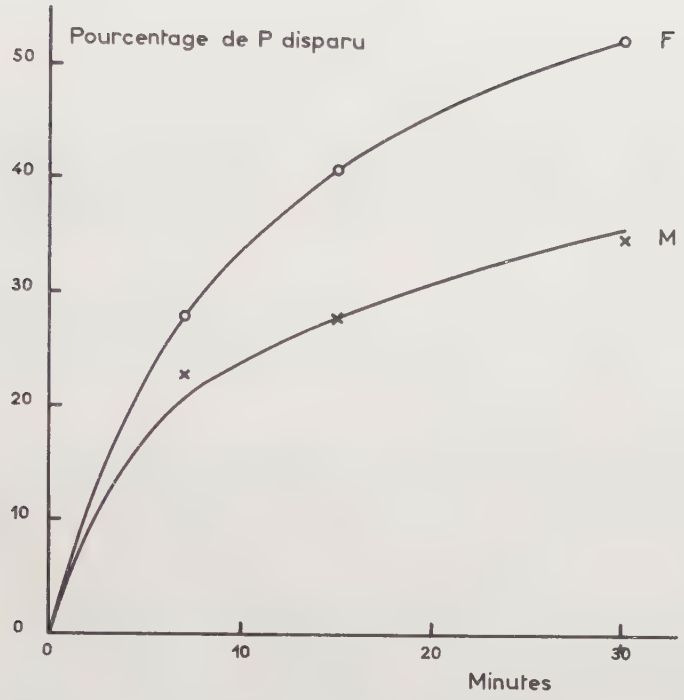
La cinétique de la réaction est représentée par la courbe F du graphique 7 .

### B - Phosphorolyse musculaire .

Les résultats obtenus au cours des 12 expériences sont donnés dans le tableau 44 . Les valeurs moyennes des pourcentages de phosphore disparu du milieu après sept, 15 et 30 minutes sont respectivement de :

$22,9 \pm 1,3$ , $27,7 \pm 1,6$ et $35 \pm 1,7$ pour 100 .

La cinétique de la réaction est représentée dans le graphique 7 , par la courbe M .




Graphique 7

VITESSE DE LA PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE PAR DES HOMOGENEISATS DE FOIE ET DE MUSCLE DE GRENOUILLES NORMALES

F : Foie

M : Muscle

La différence observée entre la vitesse de phosphorolyse dans le foie et celle dans le muscle est significative du point de vue statistique ( tableau 49 ) .

## III - DISCUSSION DES RESULTATS -

Dans les homogénéisats de foie de grenouille l'intensité de la phosphorolyse du glycogène est élevée . En effet, après 30 minutes d'incubation, environ 53 p. 100 du phosphore initialement présent dans le milieu ont disparu .

Cette activité est nettement plus forte que celle qui a été notée dans les homogénéisats de foie de Rat : le taux de phosphore disparu, en 30 minutes, dans les mêmes conditions expérimentales est de 41 p. 100 environ ( M. CORDIER , 1956 - 132 ) .

Dans les homogénéisats de muscle de grenouille l'activité phosphorolytique reste moyenne : 35 p. 100 du phosphore inorganique sont consommés en 30 minutes .

L'intensité de la phosphorolyse est donc, cette fois, plus faible que dans les homogénéisats de muscle de Rat , où elle entraîne l'utilisation de 60 p. 100 du phosphore minéral, dans des conditions voisines de celles de nos expériences ( CORDIER et CORDIER , 1958 - 364 ) . L'activité enzymatique des broyats musculaires est, par contre, comparable chez la grenouille et chez la Roussette ( Scyliorhinus stellaris L.) - le taux de phosphore disparu est de 35 p. 100 dans les deux cas - et reste supérieure au niveau qu'elle atteint chez la Rascasse ( Scorpaena porcus L.) et chez l'Anguille de mer (Anguille anguilla L.) ( respectivement 20 et 11 p.100 d'après CORDIER et CORDIER, 1957 - 151 ) .

L'écart observé entre les résultats obtenus chez la Grenouille et chez le Rat pourrait être dû aux proportions différentes des fibres lentes et rapides qui composent les muscles de ces deux espèces . On sait que chez les Mammifères, les muscles blancs à contractions très rapides, sont pauvres en enzymes oxydatifs et riches en phosphorylases et inversement pour les muscles rouges , à contraction plus lente . Or d'après AUBERT ( 1956 - 64 ) les muscles de grenouille, quoique muscles blancs parce que dépourvus de pigments, possèdent des fibres lentes en quantité relativement abondantes dans différents muscles . Récemment, DUBOWITZ et PEARSE ( 1960 - 365 ) ont montré par une technique histochimique que chez les Poissons et le Crapaud, qui possèdent des

fibres petites, moyennes et grandes, les petites fibres sont riches en enzymes oxydatifs et en phosphorylase, les grandes fibres sont pauvres en ces deux enzymes . On peut donc se permettre de faire un rapprochement entre la présence de fibres lentes dans le muscle sartorius de grenouille et l'activité phosphorylasique moyenne de celui-ci .

Il est possible également que la plus faible intensité de la phosphorolyse musculaire provienne non seulement d'une teneur globale moindre en enzyme, mais encore des proportions différentes des phosphorylases a active, b inactive ou peut être même de l'existence d'une phosphorylase c complètement inactive, comme cela a été montré sur le muscle de Homard par COWGILL et CORI ( 1955 - 110 ) . En effet ces mêmes auteurs ont montré que des extraits de muscle de grenouille, conservés à 2° C pendant 24 heures, présentent une activité phosphorylasique double de la normale, alors que ceux de Lapin et de Rat conservent une activité sensiblement constante . BARGONI ( 1956 - 108 ) a constaté enfin que l'enzyme inactivant la phosphorylase a dans le muscle strié de grenouille est différent de celui du muscle strié de Lapin .

Les résultats que nous avons obtenus chez la grenouille montrent par ailleurs que l'activité phosphorolytique, mesurée " in vitro " est plus grande dans le foie que dans le muscle ( tableaux 48 - 49 graphique 7 ) , la différence étant significative .

Chez le Rat au contraire SHAPIRO et WERTHEIMER ( 1943 - 120 ) avaient constaté que l'activité enzymatique du muscle était supérieure à celle du foie . De même les déterminations histochimiques faites par TAKEUCHI et KURIAKI ( 1955 - 154 ) dans divers tissus de Mammifères avaient révélé une activité intense dans le muscle strié, mais très modérée dans le tissu hépatique .

Il nous paraît , dans ces conditions, intéressant de rappeler, ce que nous avons dit dans l'introduction de cette thèse : la phosphorylase hépatique est différente de celle du muscle . La phosphorylase du foie ( chez le chien ) est une phosphoprotéïne inactivée par déphosphorylation enzymatique avec libération de phosphate inorganique, donc avec une perte de poids moléculaire relativement minime, (WOSILAIT et SUTHERLAND 1956 - 116 ; SUTHERLAND et WOSILAIT 1956 - 115 ) . La phosphorylase a du muscle de Lapin est une molécule complexe inactivée également par une phosphorylase - phosphatase, par scission en deux parties et perte de poids moléculaire de moitié ( FISCHER et KREBS 1958 - 94 ) . Toutefois, faute de travaux analogues réalisés chez la

grenouille, il nous est impossible de dire si cette distinction entre les enzymes hépatiques et musculaires peut être étendue des Mammifères aux Batraciens .

Quoiqu'il en soit, les activités phosphorolytiques sont suffisamment élevées dans ces deux tissus pour nous permettre d'étudier les troubles consécutifs aux agressions graves .

## IV - CONCLUSIONS -

L'intensité de la phosphorolyse du glycogène dans les homogénéisats de foie de grenouille est supérieure à celle qui se déroule dans les homogénéisats de muscle .

## Chapitre deux

# VITESSE DE LA PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE HEPATIQUE ET MUSCULAIRE CHEZ LA GRENOUILLE SOUMISE A L'ASPHYXIE PROGRESSIVE

## I - PREAMBULE -

Des expériences poursuivies au Laboratoire ont montré que l'asphyxie par manque d'oxygène et accumulation de CO2 ralentit certains processus enzymatiques impliqués dans le métabolisme des glucides .

CHANEL ( 1956 - 44 ) a constaté que le transit intestinal des sucres est très ralenti chez le rat placé pendant une heure dans une atmosphère renfermant 5 p.100 d'oxygène et 20 p.100 de CO2 . Parmi les causes susceptibles de provoquer ce ralentissement, cet auteur a mis en évidence d'abord l'acidose créée par l'asphyxie . Elle est responsable de la diminution de l'activité des deux enzymes qui interviennent dans le transit actif du glucose . A cet effet du pH s'ajoute une action inhibitrice spécifique du CO2 .

Il en serait de même chez la grenouille dont le transit intestinal des sucres est ralenti par l'asphyxie ainsi que par l'acidification artificielle du liquide intestinal après injection de solutions de glucose acidifiées . Cependant les modifications paraissent moins importantes chez la grenouille ; le contenu intestinal développe un pouvoir tampon très marqué, en sorte que le transit se fait à la même vitesse quel que soit le pH initial du liquide injecté ; par contre chez le rat il existe un pH optimum voisin de 7 ( WORBE , 1959 - 45 ) .

D'autre part, nous savons que chez le Rat, le pouvoir phosphorolytique d'homogénéisats de foie est nettement abaissé quand l'animal a été soumis à une asphyxie progressive et il en est de même lorsque l'homogénéisat de foie est acidifié artificiellement de façon à réaliser un état d'acidose comparable à celui qui existe " in vivo " ( CORDIER 1956 - 132 ) .

Cette diminution de l'activité phosphorolytique a été également trouvée chez le Rat, à la suite de divers états de chocs ( histamique, traumatique, par brûlures cutanées, ischémique ) créant un état d'asphyxie tissulaire, au niveau du foie ( CORDIER 1956 - 132 ; CORDIER et TOUZE 1948 - 362 ; CORDIER, CORDIER, DUVEAU, LEMARCHANDS 1951 - 366 ; CORDIER, CORDIER, DUVEAU, PERES 1951 - 367 ) et au niveau du muscle ( CORDIER et CORDIER 1958 - 364 ) .

Ces résultats nous ont incitée à étudier l'influence de l'asphyxie progressive par manque d'oxygène et excès de $CO_2$, sur le processus de phosphorolyse du glycogène par le foie et le muscle de grenouille . Nous nous sommes proposée de savoir si l'activité enzymatique est diminuée autant que chez les mammifères ; si les deux tissus étudiés par nous, le foie et le muscle squelettique sont affectés au même degré et quelle est l'ampleur de ces altérations .

Nous avons essayé de déterminer les causes de ces altérations .

Nous avons vu ( dans le premier chapitre de la deuxième partie ) que la grenouille est remarquablement résistante au manque d'oxygène et à la présence du gaz carbonique . Cela nous a permis de réaliser une asphyxie progressive prolongée et sévère .

La température ambiante étant de 20° C, l'atmosphère contient environ 3,05 p.100 d'oxygène et 12,4 p. 100 de $CO_2$ ( tableau 9 ) au moment où les animaux présentent les premiers signes d'agonie . Les détails de l'expérimentation ont été donnés dans la première partie de notre exposé .

## II - RESULTATS -

### A - Phosphorolyse hépatique .

Nos expériences ont été faites en hiver . Les animaux ont une survie comprise entre 23 et 29 heures .

Les résultats obtenus sur 11 grenouilles sont donnés dans le tableau 39 .

Les valeurs moyennes des taux du phosphore disparu après 7, 15 et 30 minutes d'incubation sont respectivement de :

$$12,4 \pm 1,5 \ , \ 18,3 \pm 2,8 \text{ et } 29,9 \pm 2,8$$

Ces valeurs sont nettement inférieures à celles que nous avons obtenues sur 11 grenouilles normales témoins ( tableau 38 ) et qui sont de :

$$27,8 \pm 2,4 \ , \ 40,8 \pm 2,0 \text{ et } 52,7 \pm 1,3$$

Malgré une certaine dispersion observée dans les valeurs individuelles, les différences sont statistiquement significatives (tableau 52) .

Ces résultats montrent que l'asphyxie provoque chez la grenouille une très forte diminution de l'activité phosphorylasique du foie (graphique 8) .

### B - Phosphorolyse musculaire .

Nos expériences ont été faites aussi en hiver et les grenouilles ont vécu pendant 22 h à 53 heures .

Les résultats obtenus sur 12 grenouilles asphyxiques sont mentionnés dans le tableau 45 .

Les moyennes des taux de phosphore disparu après 7, 15 et 30 minutes sont respectivement de :

$$13,2 \pm 1,2 \ , \ 18,2 \pm 1,3 \text{ et } 22,6 \pm 1,7 \ .$$

Ces valeurs sont nettement inférieures à celles obtenues sur 12 grenouilles normales témoins (tableau 44) et qui sont respectivement de :

$$22,9 \pm 1,3 \ , \ 27,7 \pm 1,6 \text{ et } 35 \pm 1,7 \ .$$

Malgré la dispersion des valeurs individuelles , la différence entre les deux séries est statistiquement significative (tableau 52) .

Ces résultats montrent que l'activité phosphorylasique du muscle est diminuée après l'asphyxie progressive ( graphique 9 ) .

## III - DISCUSSION DES RESULTATS -

Dans ce chapitre nous avons montré que le manque d'oxygène associé à l'excès de gaz carbonique provoque une diminution importante de la phosphorolyse du glycogène dans le foie . L'activité est abaissée de presque la moitié de sa valeur normale .

Ces résultats sont presque similaires à ceux mentionnés par M. CORDIER ( 1956 - 132 ) sur le rat en asphyxie progressive . La diminution de l'activité enzymatique observée chez la grenouille pourrait paraître légèrement supérieure, mais il faut considérer que l'agression subie par nos animaux est beaucoup plus sévère et prolongée ( 24 heures au lieu de 2 à 6 heures ) .

Nous n'avons pas chez les Mammifères de point de comparaison en ce qui concerne les troubles de l'activité phosphorylasique au niveau du muscle sous l'influence de l'asphyxie . Nous savons seulement que l'intoxication histaminique, qui présente certaines caractéristiques d'une asphyxie tissulaire diminue fortement le processus de phosphorolyse ( de 20 à 25 p.100 ) , CORDIER et CORDIER ( 1958 - 364 ) .

Chez la grenouille, l'asphyxie affecte l'activité phosphorylasique du muscle mais à un degré moindre que dans le foie ( diminution de 44 p. 100 dans le foie et de 37 p. 100 dans le muscle ) .

Le problème se pose de savoir si ce ralentissement est en rapport avec l'état d'acidose qui se produit au cours de l'asphyxie . Ce phénomène a été décrit en détails chez le Chien par D. CORDIER (1934 - 338 ; 1935 - 274 ) : le pH du plasma peut s'abaisser jusqu'à 6,54 et il y a une forte accumulation d'acide lactique dans le sang . Il est confirmé chez la grenouille par nos propres observations sur l'hyperlactacidémie asphyxique . Celle-ci est donc certainement une des causes du ralentissement de la phosphorolyse du glycogène chez la grenouille, encore faut-il supposer que cette acidose diminue de façon durable l'activité de la phosphorylase, puisque c'est en milieu tamponné que nous

mesurons cette activité . La phosphorylase paraît ainsi plus sensible à une diminution du pH que l'hexokinase et la phosphatase intestinale : l'activité de ces dernières est restaurée dès que la concentration en ions H+ est redevenue normale .

Nous savons déjà que le CO2 a un effet inhibiteur spécifique sur ces deux enzymes . Nous savons aussi que chez le Chien l'hyperglycémie est déclenchée par une action directe du CO2 sur le parenchyme hépatique ( D. CORDIER 1933 - 244 ; 1934 - 299 ) . Il est donc possible que le CO2 ait une action spécifique sur la phosphorolyse du glycogène distincte de l'état d'acidose qu'il contribue à créer . Nous nous proposons donc dans les expériences qui vont suivre de voir si l'anoxie, c'est à dire le simple manque d'oxygène provoque des troubles aussi graves que l'asphyxie .

## IV - CONCLUSION -

Nous avons montré que l'activité phosphorylasique des homogénéisats de foie et de muscle de grenouilles est très ralentie lorsque ces dernières ont été asphyxiées progressivement par manque d'oxygène et accumulation de CO2 . La vitesse est diminuée de 44 p. 100 dans le foie et de 37 p.100 dans le muscle .

## Chapitre Trois

# VITESSE DE LA PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE HEPATIQUE ET MUSCULAIRE CHEZ LA GRENOUILLE SOUMISE A L'ANOXIE PROGRESSIVE

## I - PREAMBULE -

Nous avons montré dans le chapitre précédent que le manque d'oxygène progressif, avec accumulation de CO2 provoque une diminution de la phosphorolyse du glycogène, aussi bien dans le foie, que dans le muscle . Dans la discussion des résultats nous avons établi l'existence d'un lien entre la diminution de l'activité de l'enzyme et l'état d'acidose créé par l'asphyxie .

Or d'une part nous avons constaté que chez la grenouille soumise à l'anoxie par le seul manque d'oxygène, l'hyperlactacidémie atteint le même niveau que dans l'asphyxie . D'autre part nous savons déjà que l'aptitude du tissu hépatique à phosphoryler le glycogène chez des Rats soumis à l'hypoxie, CORDIER et TOUZE ( 1949 - 361 ) est fortement diminuée . Nous ne savons pas ce qui advient dans le muscle de cet animal soumis aux mêmes conditions .

Le problème était donc posé de savoir si la phosphorolyse du glycogène est modifiée lorsque les animaux sont soumis préalablement au seul manque d'oxygène, le CO2 étant éliminé au fur et à mesure de sa production . Nous aurions ainsi un moyen de savoir si l'acide carbonique a un effet inhibiteur spécifique sur la phosphorylase comme nous l'avions envisagé à la fin du chapitre précédent .

Nous rappelons que nous avons sacrifié les animaux lorsqu'ils présentent les premiers signes d'agonie ( alors que l'atmosphère de l'enceinte contient 1,2 p. 100 d'oxygène : tableau 10 ) .

Comme les précédentes, nos expériences ont été faites pendant l'hiver .

## III - RESULTATS -

### A - Phosphorolyse hépatique .

La survie des animaux varie entre 21 et 25 heures .

Les résultats obtenus au cours des 11 expériences nous ont donné les valeurs moyennes de phosphore disparu en 7, 15 et 30 minutes de :

$9,9 \pm 2$, $17 \pm 2,5$ et $23,7 \pm 3,6$ ( tableau 41 )

Ces valeurs sont bien inférieures à celles obtenues sur 11 grenouilles témoins qui sont respectivement de :

$26,4 \pm 2,8$ , $41,9 \pm 3,4$ et $50,7 \pm 2,6$ ( tableau 40 ) .

Malgré la dispersion des valeurs individuelles, la différence entre les grenouilles anoxiques et les témoins est significative du point de vue statistique ( tableau 52 ) .

L'anoxie provoque une très forte diminution de la phosphorolyse du glycogène ( graphique 8 ) .

### B - Phosphorolyse musculaire .

La survie des animaux varie entre 22 et 27 heures .

Les résultats obtenus sur 12 Grenouilles anoxiques ont donné les valeurs moyennes de phosphore disparu en 7, 15 et 30 minutes de :

$14,8 \pm 0,6$ , $19,6 \pm 0,8$ et $22,9 \pm 1,1$ ( tableau 46 ) .

Ces valeurs sont nettement inférieures à celles qui ont été obtenues sur 12 grenouilles témoins qui sont de :

$22,9 \pm 1,3$ , $27,7 \pm 1,6$ et $35 \pm 1,7$ ( tableau 44 ) .

La différence entre l'activité enzymatique des grenouilles anoxiques et témoins est statistiquement significative (tableau 52) .

L'anoxie provoque une diminution de la phosphorolyse du glycogène ( graphique 9 ) .

## III - DISCUSSION DES RESULTATS -

Si l'on compare l'activité phosphorolytique du foie des grenouilles anoxiques et des grenouilles normales, on peut voir que le manque d'oxygène seul affecte le processus enzymatique puisque en 30 minutes, celui-ci subit un ralentissement de 50 p.100 de sa valeur initiale (graphique 8) . Il semble qu'à la suite d'une anoxie sévère le parenchyme hépatique de la grenouille soit aussi affecté que celui des mammifères : CORDIER et TOUZE ( 1949 - 361 ) ont constaté la même diminution chez les Rats hypoxiques ayant respiré une atmosphère contenant 5 à 7 p.100 d'oxygène pendant 1 heure .

En ce qui concerne le muscle, nous pouvons constater que l'activité phosphorolytique est également très diminuée mais semble-t-il à un degré moins important que dans le foie . L'abaissement est de 53 p.100 dans le foie, il est de 35 p.100 dans le muscle (graphiques 8 et 9) .

De l'ensemble de ces résultats et de leur comparaison avec ceux du chapitre précédent il résulte que le simple manque d'oxygène diminue au moins autant l'activité de la phosphorylase musculaire et surtout de la phosphorylase hépatique que l'asphyxie ( tableau 53 ) . Dans les conditions où nous sommes placés l'acide carbonique ne semble donc pas avoir d'effet inhibiteur spécifique .

## IV - CONCLUSIONS -

Chez les grenouilles qui ont été soumises à une anoxie progressive, l'intensité de la phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de foie et de muscle est nettement abaissée . Elle l'est de 53 p. 100 dans le foie et de 35 p. 100 dans le muscle .

## Chapitre Quatre

# VITESSE DE LA PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE HEPATIQUE ET MUSCULAIRE CHEZ LA GRENOUILLE SOUMISE A L'HYPERCARBIE

## I - PREAMBULE -

Au cours des expériences que nous avons faites sur la grenouille ayant séjourné dans une atmosphère pauvre en oxygène et riche en CO2, ou pauvre seulement en oxygène, nous avons constaté dans les deux cas un ralentissement du processus de phosphorolyse du glycogène aussi bien dans le foie que dans le muscle .

Cela nous a incitée à penser que le manque d'oxygène est le facteur prédominant des troubles au niveau de la première étape de la dégradation par phosphorolyse, du glycogène . Mais nous nous sommes posée la question de savoir si le gaz carbonique par lui-même agit directement sur les deux tissus lorsque l'oxygène est suffisamment en excès pour éviter les troubles de l'anoxie .

Nous savons que chez le chien, D. CORDIER ( 1933 - 244 , et 1934 - 299 ) l'inhalation de CO2 provoque une glycogénolyse accélérée, et qu'il existe un parallélisme entre l'augmentation du taux de CO2 dans l'atmosphère et du taux de glucose dans le sang .

D'autre part DESSAUX ( 1954 - 224 ) a montré que le taux du glycogène cardiaque des rats ayant séjournés dans une atmosphère contenant 20 p.100 de CO2 et 20 p.100 d'oxygène ne varie pratiquement pas

alors que la réserve glycogénique du foie des rats ayant respiré une atmosphère riche en CO2 ( 25 p.100 ) et en oxygène ( 21 p. 100 ) est nettement abaissée . Il en est de même au cours de l'hypercarbie progressive lorsque le taux de CO2 atteint 50 p.100 ( PIERY 1957 - 13 ). CHANEL ( 1956 - 44 ) et WORBE ( 1959 - 45 ) ont constaté chez le rat et la grenouille que l'anhydride carbonique a un effet retardateur sur le transit intestinal du glucose . Chez le Rat l'acide carbonique a un effet inhibiteur spécifique sur l'hexokinase et surtout sur la phosphatase alcaline de l'intestin ; cet effet se surajoute à celui des ions H ; il est facilement réversible .

WORBE ( 1959 - 45 ) a montré que des grenouilles peuvent séjourner dans des atmosphères riches en CO2 et contenant 21 p. 100 d'oxygène . Mais ces animaux ne peuvent survivre plus de 10 heures lorsque le pourcentage de CO2 atteint 30 p.100, la température ambiante étant de 20° C. Nos expériences ont été réalisées à cette même température et les animaux ont été poacés dans une enceinte où l'atmosphère gazeuse contient 25 p.100 de CO2, 40 p.100 d'oxygène et 35 p. 100 d'azote . Nous avons sacrifié les animaux lorsqu'ils présentaient les premiers signes d'agonie, puis nous avons procédé selon le mode expérimental décrit dans la première partie de ce travail .

## II - RESULTATS -

### A - Phosphorolyse hépatique .

La survie de ces animaux varie entre 15 h 30 et 23 h 15 . Les valeurs moyennes obtenues au cours de 12 expériences réalisées sur des grenouilles hypercarbiques, exprimées en pourcentage de phosphore disparu après 7, 15 et 30 minutes sont respectivement de :

$20,7 \pm 1,3$ , $32,7 \pm 1,2$ et $38,4 \pm 1,2$ ( tableau 43 ) .

Ces valeurs sont un peu inférieures à celles obtenues sur 12 grenouilles témoins et qui sont de :

$25,1 \pm 1,9$ , $39,5 \pm 1$ et $49,0 \pm 2$ ( tableau 42 ) .

Malgré la dispersion des résultats, la différence obtenue entre les grenouilles hypercarbiques et les témoins est significative du point de vue statistique ( tableau 52 ) .

Ces résultats montrent que l'inhalation par les grenouilles, de fortes concentrations en CO2, provoque une légère diminution de la phosphorolyse ( graphique 8 ) .

B - Phosphorolyse musculaire .

La survie des animaux est de 21 à 26 heures .

Les valeurs moyennes obtenues sur 12 grenouilles hypercarbiques, exprimées en pourcentage de phosphore disparu en 7, 15 et 30 minutes sont de :

$17,4 \pm 1,5$ , $24,7 \pm 1,4$ et $32,7 \pm 1,3$ ( tableau 47 )

Ces valeurs sont légèrement inférieures à celles qui ont été obtenues sur les grenouilles témoins et qui sont de :

$22,9 \pm 1,3$ , $27,7 \pm 1,6$ et $35 \pm 1,7$ ( tableau 44 )

La différence entre les deux séries d'animaux n'est pas significative du point de vue statistique ( tableau 52 ) .

Ces résultats montrent que l'anhydride carbonique n'a pas d'influence sur la vitesse de phosphorolyse par le muscle (graphique 9) .

III - DISCUSSION DES RESULTATS -

Si l'on compare l'activité phosphorolytique des homogénéisats de foie de grenouilles hypercarbiques à celle des grenouilles témoins, on peut voir que l'acidose carbonique ralentit l'activité enzymatique du foie, même en présence de grandes quantités d'oxygène . La diminution est d'environ 22 p.100 après 30 minutes d'incubation, mais elle est moins importante que celle qui est obtenue en asphyxie ou anoxie . (graphique 8) .

Il est possible qu'à la suite de l'acidose gazeuse créée par le CO2 qui diffuse facilement dans les cellules, il y ait une diminution des échanges métaboliques et une lésion biochimique partielle de la phosphorylase, ou de ses enzymes d'activation . Cette inactivation paraît ne pas être réversible puisque nous la décelons " in vitro " malgré la diffusion rapide du CO2 hors des cellules au moment de l'homogénéisation .

En ce qui concerne l'activité enzymatique des homogénéisats de muscles de grenouilles hypercarbiques, on peut voir que le ralentissement est négligeable et que la différence n'est pas significative .

Le CO2 n'a pas provoqué de trouble - au moins durable - au niveau du tissu musculaire . Nous savons aussi que l'hypercarbie n'affecte pas la réserve de glycogène myocardique du rat hypercarbique ayant respiré pendant 3 heures environ, un mélange gazeux contenant 20 p. 100 d'oxygène et 20 p. 100 de CO2 ( DESSAUX 1954 - 224 ) .

L'apport d'oxygène est sans doute suffisant pour entretenir les échanges métaboliques, même si l'excès de CO2 a provoqué la mort par acidose gazeuse . LIGOU et NAHAS ( 1960 - 368 ) et d'autres auteurs ont montré que l'acidose provoquée par l'anhydride carbonique est plus grave que celle qui est produite par l'acide lactique .

Mais nous pensons que dans le domaine qui nous intéresse le tissu musculaire n'a pas subi de lésion grave et irréversible puisque dans les expériences effectuées " in vitro " l'activité enzymatique est normale .

Cela nous conduit à penser que dans l'asphyxie et dans l'anoxie, c'est principalement le manque d'oxygène qui est la cause des troubles . Les produits de dégradation accumulés dans le tissu hépatique et dans le tissu musculaire n'ont pas la possibilité ou le temps d'être oxydés ou reconvertis dans le tissu isolé " in vitro " .

Cependant, cette réversibilité existe . En effet, CORDIER et TOUZE ( 1949 - 361 ) ont montré qu'après le retour à l'air libre de Rats hypoxiques, la récupération du pouvoir de phosphorolyse par le tissu hépatique est assez lente ( environ 1 heure 30 pour obtenir de nouveau une activité normale) .

Nous avons obtenu des résultats comparables avec la grenouille soumise à une asphyxie progressive . Dans le foie, la reversibilité des troubles est lente . Elle revient à sa valeur normale après une durée de 4 heures ( CORDIER et DUVEAU 1958 - 369 ) . Elle est plus rapide dans le muscle dont l'activité phosphorolytique est presque normale après 2 heures, alors qu'elle est pratiquement encore nulle dans le foie ( CORDIER et DUVEAU 1959 - 370 ) . Cette reversibilité des troubles est sans doute en relation avec la disparition de l'acide lactique et les acides éthérosolubles présents au cours de ces agressions ( CORDIER et CORDIER 1948 - 350 ) .

## IV - CONCLUSIONS -

Dans ce chapitre nous avons montré que la vitesse de phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de foie de grenouilles hypercarbiques est ralentie, celle dans les homogénéisats de muscle reste inchangée .

Dans le foie, l'abaissement de l'activité est de 22 p.100 environ après 30 minutes d'incubation .

Tableau 38

| N° | Sexe | Poids g | p. 100 de phosphore disparu | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 7 min. | 15 min . | 30 min. |
| 373 | M | 30 | 20.5 | 35.8 | 48.7 |
| 374 | M | 30 | 16.2 | 28.7 | 46.2 |
| 383 | M | 30 | 35.5 | 48.7 | 60.5 |
| 385 | F | 40 | 32.2 | 40.8 | 56.5 |
| 386 | M | 40 | 27.9 | 40.1 | 56.5 |
| 363 | M | 35 | 26.0 | 41,0 | 51.0 |
| 364 | F | 40 | 38.0 | 52.0 | 56.0 |
| 365 | M | 60 | 27.0 | 42.0 | 53.0 |
| 367 | M | 30 | 31.0 | 36.4 | 48.0 |
| 368 | M | 60 | 30.0 | 47.0 | 51.0 |
| 433 | M | 40 | 20.7 | 36.5 | 52.2 |
| Moyennes | | | 27.8 | 40.8 | 52.7 |
| Ecart - type | | | 7.8 | 6.8 | 4.2 |
| Erreur standard de la moyenne | | | 2.4 | 2.0 | 1.3 |

Vitesse de phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de foie de grenouilles normales

Tableau 39

| N° | Sexe | Poids g | Survie | p. 100 de phosphore disparu | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 7 min. | 15 min. | 30 min. |
| 361 | F | 48 | 26 h | 8.0 | 13.0 | 26.0 |
| 362 | M | 50 | 26 | 12.0 | - | 19.0 |
| 366 | F | 50 | 23 | 11.0 | 15.0 | 19.0 |
| 369 | F | 50 | 29 | 9.3 | 15.0 | 15.0 |
| 370 | M | 48 | 29 | 20.0 | 33.0 | 37.0 |
| 371 | F | 50 | 23 | 14.0 | 19.0 | 36.0 |
| 379 | M | 32 | 23 | 7.8 | 21.0 | 27.6 |
| 380 | M | 25 | 23 | 7.8 | 18.5 | 27.8 |
| 425 | M | 37 | 26 | 14.5 | 27.0 | 42.0 |
| 427 | M | 39 | 23 | 22.52 | 36.7 | 40.6 |
| 428 | F | 50 | 23 | 9.8 | 14.3 | 20.0 |
| Moyennes | | | 25 h | 12.4 | 18.3 | 29.6 |
| Ecart -type | | | | 5 | 9.3 | 9.2 |
| Erreur standard de la moyenne | | | | 1.5 | 2.8 | 2.8 |

Vitesse de phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de foie de grenouilles asphyxiques .

Tableau 40

| N° | Sexe | Poids g | p. 100 de phosphore disparu | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 7 min. | 15 min. | 30 min. |
| 406 | F | 74 | 17.6 | 33.9 | 46.2 |
| 409 | F | 38 | 18.6 | 28.0 | 43.9 |
| 413 | F | 35 | 17.6 | 32.5 | 43.9 |
| 414 | F | 38 | 37.4 | 48.4 | 58.8 |
| 415 | F | 51 | 26.9 | 47.9 | 56.7 |
| 391 | F | 42 | 23.9 | 39.0 | 48.4 |
| 392 | F | 60 | 36.5 | 47.9 | 60.4 |
| 397 | F | 50 | 45.8 | 59.3 | 67.0 |
| 398 | F | 60 | 22.4 | 59.0 | 48.2 |
| 405 | F | 45 | 20.5 | 34.2 | 43.0 |
| 408 | M | 47 | 23.2 | 30.6 | 41.3 |
| Moyennes | | | 26.4 | 41.9 | 50.7 |
| Ecart - type | | | 9.4 | 11.2 | 8.6 |
| Erreur standard de la moyenne | | | 2.8 | 3.4 | 2.6 |

Vitesse de phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de foie de grenouilles normales

Tableau 41

| N° | Sexe | Poids g | Survie | p. 100 de phosphore disparu | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 7 min. | 15 min. | 30 min. |
| 390 | F | 63 | 23 h | 12.7 | 16.1 | 19.5 |
| 393 | F | 55 | 25 | 13.0 | 23.2 | 36.9 |
| 394 | F | 65 | 25 | 6.9 | 21.5 | 36.0 |
| 403 | F | 42 | 21 | 9.8 | 15.7 | 19.6 |
| 404 | F | 44 | 21 | 2.6 | 6.8 | 8.9 |
| 410 | F | 50 | 21 | 4.6 | 13.8 | 20.3 |
| 412 | F | 30 | 21 | 2.0 | 5.3 | 8.0 |
| 416 | F | 50 | 21 | 19.2 | 30.4 | 38.6 |
| 417 | F | 52 | 21 | 2.3 | 6.4 | 9.0 |
| 418 | F | 50 | 21 | 20.7 | 27.7 | 34.7 |
| 419 | M | 53 | 21 | 15.6 | 21.5 | 29.8 |
| Moyennes | | | 22 | 9.9 | 17.1 | 23.7 |
| Ecart - type | | | | 6.8 | 8.5 | 12.0 |
| Erreur standard de la moyenne | | | | 2 | 2.5 | 3.6 |

Vitesse de phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de foie de grenouilles anoxiques .

Tableau 42

| N° | Sexe | Poids g | p 100 de phosphore disparu | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 7 min. | 15 min. | 30 min. |
| 462 | F | 120 | 19.6 | 33.1 | 43.7 |
| 463 | F | 150 | 22.8 | 39.6 | 46.5 |
| 465 | F | 85 | 25.6 | 39.9 | 48.8 |
| 466 | F | 100 | 22.6 | 34.5 | 40.5 |
| 467 | F | 95 | 17.6 | 32.7 | 44.3 |
| 468 | F | 95 | 29.9 | 49.5 | 61.2 |
| 476 | M | 40 | 26.2 | 46.3 | 56.1 |
| 477 | M | 40 | 34.2 | 42.7 | 51.2 |
| 478 | M | 60 | 15.8 | 29.3 | 40.2 |
| 485 | M | 48 | 22.1 | 38.6 | 46.0 |
| 486 | M | 50 | 27.1 | 37.4 | 49.4 |
| 487 | M | 40 | 39.1 | 50.0 | 60.0 |
| Moyennes | | | 25.1 | 39.5 | 49.0 |
| Ecart - type | | | 6.6 | 6.5 | 7 |
| Erreur standard de la moyenne | | | 1.9 | 1 | 2 |

Vitesse de phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de foie de grenouilles normales
( Témoins de la série hypercarbique )

Tableau 43

| N° | Sexe | Poids g | Survie | p. 100 de phosphore disparu | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 7 min. | 15 min. | 30 min . |
| 469 | M | 57 | 15 h 30 | 25.3 | 38.0 | 43.1 |
| 470 | M | 55 | 15 h 30 | 16.4 | 26.6 | 31.6 |
| 471 | M | 90 | 15 h 15 | 11.8 | 27.9 | 37.6 |
| 472 | F | 90 | 21 h | 22.0 | 27.7 | 42.1 |
| 473 | M | 90 | 21 h | 24.3 | 35.7 | 39.3 |
| 474 | F | 70 | 16 h 30 | 16.9 | 32.5 | 37.5 |
| 475 | M | 100 | 16 h 30 | 27.5 | 36.3 | 46.2 |
| 481 | M | 55 | 23 h 15 | 20.3 | 34.5 | 37.2 |
| 480 | M | 53 | 23 h 15 | 20.5 | 32.1 | 37.6 |
| 483 | M | 80 | 17 h 30 | 24.1 | 31.9 | 31.9 |
| 484 | M | 73 | 17 h 30 | 23.7 | 39.1 | 40.9 |
| 487 | M | 95 | 16 h 30 | 15.1 | 30.5 | 35.4 |
| Moyennes | | | | 20.7 | 32.7 | 38.4 |
| Ecart - type | | | | 4.6 | 4.3 | 4.3 |
| Erreur standard de la moyenne | | | | 1.3 | 1.2 | 1.2 |

Vitesse de phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de foie de grenouilles hypercarbiques .

Tableau 44

| N° | Sexe | Poids g | p 100 de phosphore disparu | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 7 min. | 15 min. | 30 min. |
| 508 | M | 30 | 25.0 | 28.6 | 36.7 |
| 509 | M | 45 | 22.9 | 27.0 | 34.9 |
| 510 | F | 33 | 14.4 | 20.2 | 31.3 |
| 511 | F | 50 | 24.7 | 32.7 | 38.4 |
| 512 | M | 38 | 30.4 | 36.1 | 41.2 |
| 513 | F | 50 | 16.1 | 19.2 | 25.2 |
| 514 | F | 43 | 18.2 | 22.2 | 32.3 |
| 515 | M | 50 | 26.2 | 29.6 | 37.8 |
| 515 | F | 42 | 27.7 | 36.6 | 42.6 |
| 517 | M | 30 | 17.2 | 25.3 | 27.3 |
| 518 | F | 30 | 23.8 | 23.8 | 30.6 |
| 519 | M | 30 | 28.7 | 30.8 | 42.2 |
| Moyennes | | | 22.9 | 27.7 | 35.0 |
| Ecart - type | | | 4.8 | 5.7 | 5.9 |
| Erreur standard de la moyenne | | | 1.3 | 1.6 | 1.7 |

Vitesse de phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de muscle de grenouilles normales .

Tableau 45

| N° | Sexe | Poids g | Survie | p. 100 de phosphore disparu | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 7 min. | 15 min. | 30 min. |
| 520 | F | 125 | 25 h 45 | 20.5 | 27.2 | 28.7 |
| 527 | F | 58 | 53 h 45 | 18.5 | 16.4 | 27.0 |
| 528 | M | 60 | 39 h 30 | 6.3 | 11.6 | 13.0 |
| 529 | M | 65 | 40 h 30 | 18.2 | 19.1 | 24.9 |
| 530 | F | 75 | 53 h | 13.5 | 22.9 | 30.2 |
| 531 | M | 78 | 32 h 30 | 9.9 | 16.2 | 18.0 |
| 532 | F | 70 | 32 h 30 | 13.6 | 16.9 | 19.3 |
| 533 | F | 53 | 23 h 45 | 8.4 | 24.7 | 28.7 |
| 534 | F | 60 | 24 h | 13.0 | 14.8 | 25.2 |
| 535 | F | 48 | 24 h | 13.3 | 19.3 | 18.9 |
| 536 | F | 80 | 24 h 30 | 9.6 | 14.0 | 14.0 |
| 539 | M | 50 | 22 h 15 | 13.3 | 15.2 | 23.8 |
| Moyennes | | | | 13.2 | 18.2 | 22.6 |
| Ecart - type | | | | 4.2 | 4.6 | 5.9 |
| Erreur standard de la moyenne | | | | 1.2 | 1.3 | 1.7 |

Vitesse de phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de muscle de grenouilles asphyxiques

Tableau 46

| N° | Sexe | Poids g | Survie | p. 100 de phosphore disparu | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 7 min. | 15 min. | 30 min. |
| 544 | F | 50 | 22 h 10 | 14.0 | 22.2 | 29.5 |
| 545 | M | 80 | 22 h 50 | 14.3 | 21.0 | 24.8 |
| 549 | M | 70 | 25 h 15 | 15.0 | 17.4 | 21.8 |
| 552 | M | 75 | 22 h | 15.2 | 19.8 | 23.9 |
| 553 | F | 83 | 22 h | 13.5 | 16.2 | 21.6 |
| 554 | M | 65 | 27 h | 14.3 | 18.1 | 20.0 |
| 555 | M | 55 | 22 h 30 | 13.7 | 23.7 | 15.7 |
| 556 | F | 65 | 22 h | 12.2 | 14.2 | 27.8 |
| 559 | F | 85 | 23 h | 17.7 | 18.6 | 23.4 |
| 560 | F | 80 | 23 h 30 | 12.7 | 21.0 | 18.8 |
| 561 | F | 55 | 24 h | 16.3 | 23.1 | 23.0 |
| 562 | F | 65 | 22 h 30 | 19.1 | 20.0 | 24.5 |
| Moyennes | | | | 14.8 | 19.6 | 22.9 |
| Ecart - type | | | | 2.1 | 2.9 | 3.9 |
| Erreur standard de la moyenne | | | | 0.6 | 0.8 | 1,1 |

Vitesse de phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de muscle de grenouilles anoxiques

Tableau 47

| N° | Sexe | Poids g | Survie | p. 100 de phosphore disparu | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 7 min. | 15 min. | 15 min. |
| 570 | M | 70 | 21 h | 19.2 | 29.4 | 42.0 |
| 571 | M | 60 | 22 h 15 | 22.6 | 30.4 | 36.3 |
| 573 | M | 70 | 22 h 45 | 18.8 | 26.1 | 35.4 |
| 574 | M | 60 | 23 h 15 | 17.8 | 23.3 | 28.3 |
| 579 | M | 90 | 23 h 15 | 21.6 | 28.8 | 26.6 |
| 580 | F | 68 | 23 h 15 | 26.4 | 29.7 | 35.3 |
| 581 | F | 75 | 26 h | 16.4 | 24.6 | 34.3 |
| 582 | M | 95 | 24 h 15 | 12.3 | 21.2 | 28.8 |
| 585 | F | 40 | 24 h 15 | 11.3 | 19.0 | 28.1 |
| 586 | F | 85 | 24 h 15 | 7.8 | 13.7 | 33.3 |
| 587 | M | 68 | 25 h 15 | 14.1 | 25.4 | 28.9 |
| 588 | M | 35 | 25 h 15 | 20.5 | 24.3 | 34.7 |
| Moyennes | | | | 17.4 | 24.7 | 34.7 |
| Ecart - type | | | | 5.3 | 4.8 | 4.5 |
| Erreur standard de la moyenne | | | | 1.5 | 1.4 | 1.3 |

Vitesse de phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de muscle de grenouilles hypercarbiques .

Tableau 48

| Organe | N | p. 100 de phosphore disparu | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 7 min. | 15 min . | 30 min . |
| FOIE | 11 | 27.8 ± 2.4 | 40.8 ± 2 | 52.7 ± 1.3 |
| MUSCLE | 12 | 22.9 ± 1.3 | 27.7 ± 1.6 | 35.0 ± 1.7 |

Tableau récapitulatif de la vitesse de phosphorolyse
par des homogénéisats de foie et de muscle de Grenouilles normales

Tableau 49

| Comparaison entre | p. 100 de phosphore disparu | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 7 min. | | 15 min. | | 30 min. | |
| | d | t | d | t | d | t |
| FOIE<br>MUSCLE | 4.9 | 2.2 | 13.1 | 5.0 | 17.7 | 8.0 |

Signification statistique des valeurs observées
( $\lambda$ = 2.08 )

Tableau 50

| Comparaison entre les animaux | p. 100 de phosphore disparu | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 7 min. | | 15 min. | | 30 min . | |
| | d | t | d | t | d | t |
| Témoins des asphyxiques / Témoins des anoxiques | 0.14 | 0.03 ① | 1.1 | 0.3 ① | 2.0 | 0.7 ① |
| Témoins des asphyxiques / Témoins des hypercarbiques | 2.7 | 0.9 ② | 1.3 | 0.47 ② | 3.7 | 1.5 ② |
| Témoins des anoxiques / Témoins des hypercarbiques | 1.3 | 0.4 ② | 2.4 | 0.6 ② | 1.7 | 0.5 ② |

Signification statistique des valeurs observées

( tableaux 38, 40, 42 )

① $\lambda = 2.086$

② $\lambda = 2.080$

Tableau 51

| Animaux | N | p. 100 de phosphore disparu | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 7 min. | 15 min. | 30 min . |
| Témoins | 11 | 27.8 ± 2.4 | 40.8 ± 2.0 | 52.7 ± 1.3 |
| Asphyxiques | 11 | 12.4 ± 1.5 | 18.3 ± 2.8 | 29.6 ± 2.8 |
| Témoins | 11 | 26.4 ± 2.8 | 41.9 ± 3.4 | 50.7 ± 2.6 |
| Anoxiques | 11 | 9.9 ± 2 | 17.1 ± 2.5 | 23.7 ± 3.6 |
| Témoins | 12 | 25.1 ± 1.9 | 39.5 ± 1 | 49.0 ± 2 |
| Hypercarbiques | 12 | 20.7 ± 1.3 | 32.7 ± 1.2 | 38.4 ± 1.2 |
| F O I E | | | | |
| Témoins | 12 | 22.9 ± 1.3 | 27.7 ± 1.6 | 35.0 ± 1.7 |
| Asphyxiques | 12 | 13.2 ± 1.2 | 18.2 ± 1.3 | 22.6 ± 1.7 |
| Témoins | 12 | 22.9 ± 1.3 | 27.7 ± 1.6 | 35.0 ± 1.7 |
| Anoxiques | 12 | 14.8 ± 0.6 | 19.6 ± 0.8 | 22.9 ± 1.1 |
| Témoins | 12 | 22.9 ± 1.3 | 27.7 ± 1.6 | 35.0 ± 1.7 |
| Hypercarbiques | 12 | 17.4 ± 1.5 | 24.7 ± 1.4 | 32.7 ± 1.3 |
| M U S C L E | | | | |

Tableau récapitulatif sur la vitesse de phosphorolyse du glycogène par des homogénéisats de foie et de muscle de Grenouilles .

Tableau 52

| Comparaison entre les animaux | p. 100 de phosphore disparu | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 7 min. | | 15 min. | | 30 min. | |
| | d | t | d | t | d | t |
| Témoins et Asphyxiques | 15.4 | 5.5 ③ | 22.5 | 6.4 ④ | 23.1 | 7.7 ③ |
| Témoins et Anoxiques | 16.5 | 4.7 ③ | 24.8 | 5.9 ③ | 27.0 | 6.1 ③ |
| Témoins et Hypercarbiques | 4.4 | 1.9 ① | 6.8 | 3.0 ① | 10.6 | 4.5 ① |
| F O I E | | | | | | |
| Témoins et Asphyxiques | 9.7 | 4.9 ① | 9.5 | 4.5 ① | 12.4 | 6.9 ① |
| Témoins et Anoxiques | 8.1 | 4.8 ① | 8.1 | 4.4 ① | 12.1 | 6.0 ① |
| Témoins et Hypercarbiques | 5.5 | 2.5 ① | 3.0 | 1.4 ① | 2.3 | 1.1 ① |
| M U S C L E | | | | | | |

Signification statistique des valeurs observées

① $\lambda = 2.074$

② $\lambda = 2.086$

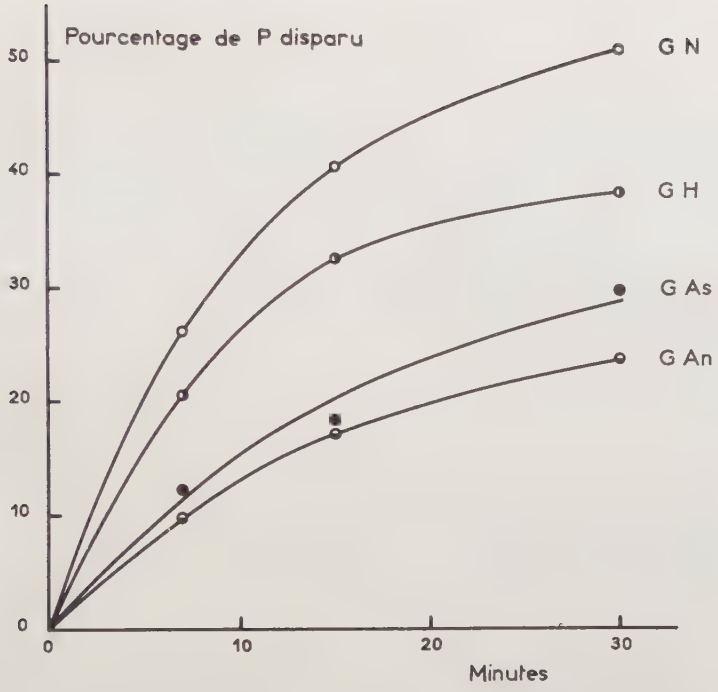
③ $\lambda = 2.093$

Tableau 53

| Comparaison entre les animaux | p. 100 de phosphore disparu | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 7 min. | | 15 min . | | 30 min . | |
| | d | t | d | t | d | t |
| Asphyxiques et Anoxiques | 2.5 | 0.97 (3) | 1.2 | 0.3 (4) | 5.9 | 1.3 (3) |
| Asphyxiques et Hypercarbiques | 8.3 | 4.1 (2) | 14.4 | 4.7 (3) | 8.8 | 8 (2) |
| Anoxiques et Hypercarbiques | 10.8 | 4.4 (2) | 15.6 | 5.6 (2) | 14.7 | 4 (2) |
| F O I E | | | | | | |
| Asphyxiques et Anoxiques | 1.6 | 1.6 (1) | 1.4 | 0.9 (1) | 0.3 | 0.1 (1) |
| Asphyxiques et Hypercarbiques | 4.2 | 2.1 (1) | 6.5 | 3.3 (1) | 10.1 | 4.7 (1) |
| Anoxiques et Hypercarbiques | 2.6 | 1.5 (1) | 5.1 | 3.2 (1) | 9.8 | 5.7 (1) |
| M U S C L E | | | | | | |

Signification statistique des valeurs observées

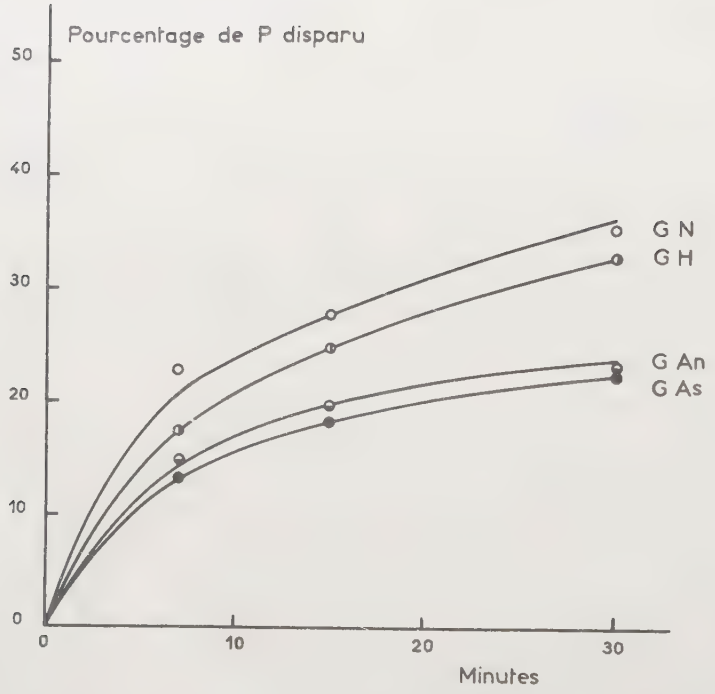
(1) $\lambda = 2.074$
(2) $\lambda = 2.080$
(3) $\lambda = 2.086$
(4) $\lambda = 2.093$




Graphique 8

VITESSE DE LA PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE PAR DES HOMOGENEISATS DE FOIE DE GRENOUILLES NORMALES ASPHYXIQUES, ANOXIQUES ET HYPERCARGIQUES

G N : Grenouilles normales
G As : Grenouilles asphyxiques
G An : Grenouilles anoxiques
G H : Grenouilles hypercarbiques




Graphique 9

VITESSE DE LA PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE PAR DES HOMOGENEISATS DE MUSCLE DE GRENOUILLES NORMALES ASPHYXIQUES, ANOXIQUES ET HYPERCARBIQUES

G N : Grenouilles normales
G As : Grenouilles asphyxiques
G An : Grenouilles anoxiques
G H : Grenouilles hypercarbiques

## CONCLUSION DE LA TROISIEME PARTIE

Les expériences dont nous venons de rapporter les résultats nous ont permis d'établir que l'activité phosphorylasique des homogénéisats de foie et de muscle est beaucoup plus faible lorsque ces tissus proviennent d'animaux soumis à l'asphyxie par confinement ou à l'hypoxie, que lorsqu'ils sont prélevés sur des grenouilles normales . La phosphorolyse du glycogène mesurée dans ces conditions est ralentie de 50 p.100 dans les broyats de foie et de 35 p.100 dans les broyats de muscle .

Par contre l'hypercarbie n'a aucun effet sur la phosphorolyse musculaire et un effet réduit sur la phosphorolyse hépatique ( ralentissement de 22 p.100 seulement) .

Il est donc très vraisemblable qu'une diminution au moins égale de l'activité de la phosphorylase doit se produire " in vivo " . D'autre part le manque d'oxygène paraît bien être la cause première du ralentissement observé " in vitro " . Rappelons que nous étions parvenue à une conclusion analogue au terme de nos études " in vivo " tant en ce qui cohcerne la diminution du taux du glycogène hépatique qu'en ce qui concerne l'augmentation de la glycémie et de la lactacidémie . Néanmoins le manque d'oxygène ne saurait être la cause directe de l'effet observé " in vitro " puisque les homogénéisats se trouvent saturés d'air par le processus même d'homogénéisation.

Dans ces conditions trois problèmes se posent . Comment, tout d'abord, le manque d'oxygène peut - il affecter l'activité phosphorylasique dans le foie et dans le muscle ? Comment l'excès d'anhydride carbonique parvient-il à ralentir au moins l'activité de la phosphorylase hépatique ? Comment, enfin, résoudre la contradiction existant entre les conclusions de la deuxième et de la troisième partie

de ce travail : alors que l'activité phosphorolytique se trouve diminuée c'est à une baisse du taux du glycogène tissulaire que l'on assiste et non pas à une augmentation ?

Nous envisagerons successivement chacun de ces trois problèmes .

Examinons tout d'abord quel est le mécanisme d'action possible du manque d'oxygène sur l'activité de l'enzyme .

Nous avons vu que l'asphyxie ou l'hypoxie progressives entrainent un état d'acidose par accumulation d'acides fixes, en particulier d'acide lactique dont le taux peut atteindre plus de 2 grammes par litre dans le sang circulant chez la grenouille . Or on sait d'après HANES ( 1940 - 79 ) et CORI et CORI ( 1943 - 131 ) que la concentration en ions $H^+$ retentit sur l'équilibre de la réaction de phosphorolyse . Dans les tissus animaux, la constante d'équilibre des concentrations

$$K = \frac{[PO\ 4\ H]}{[G - 1 - P]}$$

est de 5,7 à pH 6,0
et de 2,7 à pH 7,6

Ces résultats sont d'ailleurs en accord avec les mesures de la vitesse de phosphorolyse faites par M. CORDIER en 1956 (132) sur des homogénéisats de foie acidifiés : le pourcentage de phosphore disparu en 30 minutes passe de 36,6 à 20 lorsque le pH s'abaisse de 7,6 à 6,6 . Et c'est cette dernière valeur de pH qui est atteinte, nous l'avons vu, " in vivo " au cours de l'asphyxie progressive .

A la lumière des résultats que nous avons obtenus " in vitro " nous sommes amenée à penser que le manque d'oxygène ne se borne pas à inhiber la phosphorylase de façon momentanée comme pourrait le faire la simple diminution du pH, mais qu'elle entraine une inactivation définitive de cet enzyme . En effet toutes nos mesures sont faites en milieu tamponné, au pH optimum d'activité de la phosphorylase . Il faut donc que l'asphyxie ou l'hypoxie entrainent une diminution de la concentration intra-tissulaire en enzyme actif, c'est à dire très vraisemblablement de la concentration en phosphorylase a . Nous avons vu dans l'Introduction de ce travail que l'activité des phosphorylases hépatique, cardiaque et musculaire est liée à l'activité d'autres enzymes . Elles sont inactivées par des phosphatases avec perte de phosphate inorganique . Inversement elles sont réactivées par l'intermédiaire d'une phosphokinase dans le foie, d'une phosphorylase b

kinase dans le muscle ; et ces réactions se font aux dépens de l'ATP ( FISCHER, GRAVES, CRITTENDEN et KREBS, 1959 - 104 ; RALL, SUTHERLAND et WOSILAIT, 1956 - 117 ; KREBS et FISCHER, 1960 - 136 ) . Il est possible que dans les tissus normaux un équilibre dynamique s'établisse entre la dégradation et la synthèse de la phosphorylase a et maintienne constant le taux intra-tissulaire de cet enzyme . Au cours du manque d'oxygène prolongé l'arrêt des oxydo-réductions entraine celui des réactions de phosphorylation qui leur sont couplées, donc celui de la resynthèse d'ATP . CORDIER et BANGE ( 1960 - 371 ) ont d'ailleurs confirmé que le taux du phosphore inorganique augmente considérablement dans le sang des rats et des poissons dans la période terminale de l'asphyxie, lorsque l'acidose est importante . De ce fait l'équilibre relatif à la phosphorylase a est rompu et les tissus s'appauvrissent en cet enzyme actif .

Quel peut être, dans ces conditions, le mécanisme du ralentissement de l'activité phosphorylasique constaté dans les homogénéisats de foie sous l'effet du CO2 ? Les tissus, dans les conditions de nos expériences disposent en effet d'oxygène en abondance . Il paraîtrait naturel que l'activité phosphorylasique restât inchangée . C'est d'ailleurs ce qui se produit dans les homogénéisats de muscle . C'est donc, non pas à un phénomène général intéressant tous les tissus comme c'était le cas dans le manque d'oxygène, mais à un processus particulier, propre au tissu hépatique qu'il faut faire appel . Nous avons rappelé au paragraphe précédent que la synthèse de la phosphorylase a n'était pas contrôlée par les mêmes enzymes dans le foie et dans le muscle . Nous savons par ailleurs ( CHANEL, 1956 - 44 ) que l'anhydride carbonique peut être un inhibiteur très actif pour certains enzymes . Il n'est pas impossible que le CO2 joue ce même rôle vis à vis de la phosphokinase qui catalyse la synthèse de la phosphorylase active dans le foie et que par contre la phosphorylase b kinase, qui joue ce même rôle dans le muscle, soit insensible au CO2 .

Il reste évidemment à essayer de comprendre comment le taux du glycogène hépatique diminue " in vivo " chez des grenouilles soumises à une asphyxie ou une hypoxie qui entrainent un ralentissement de l'activité glycogénolytique de la phosphorylase .

Un premier point sur lequel il convient d'insister c'est que le maintien d'un taux intra-tissulaire constant de glycogène est le résultat d'un équilibre dynamique entre la glycogénogénèse et la glycogénolyse . Si la première seule se trouve ralentie l'équilibre se trouve déplacé du côté du catabolisme . Précisément nous savons déjà ( nous l'avons indiqué dans l'Introduction de ce travail) que la première étape de la glycogénogénèse est fortement ralentie par le manque d'oxygène .

En deuxième lieu il convient de rappeler que la sécrétion d'adrénaline par les " médullo surrénales " se trouve accrue sous l'effet du manque d'oxygène " HERMANN et JOURDAN, 1942 - 351 ; MALMEJAC et CHARDON, 1946 - 352 ) . Et nous avons dit dans l'Introduction que l'adrénaline accélère la glycogénolyse . C'est d'ailleurs à un accroissement de l'activité catabolisante des phosphorylases hépatique et musculaire que l'adrénaline doit cet effet ( SUTHERLAND et CORI, 1951 - 113 ; CORI et ILLINGWORTH, 1956 - 102 ) .

On pourrait alors penser que dans les premiers temps de l'hypoxie ou de l'asphyxie, la glycogénogénèse se trouverait ralentie pendant que, sous l'effet de l'hyperadrénalinémie la glycogénolyse se trouverait accélérée . Puis à mesure que le pH s'abaisserait ( hyperlactacidémie surtout ) le taux intracellulaire de phosphorylase active diminuerait . En sorte qu'en fin d'expérience la glycogénogénèse et la glycogénolyse seraient paralysées toutes les deux ; le taux du glycogène intra-tissulaire se maintiendrait, statiquement cette fois, à un niveau inférieur au niveau initial . Cette hypothèse serait tout au moins valable pour le foie de grenouille dans lequel le taux du glycogène s'abaisse jusqu'à 50 p. 100 de sa valeur initiale . Elle serait en outre conforme aux observations de VAN MIDDLESWORTH, KLINE et BRITTON ( 1943 - 268 ) qui ont constaté que l'influence glycogénolytique de l'adrénaline s'efface au cours des hypoxies prolongées .

Dans le cas du muscle, il faudrait admettre que le ralentissement de la glycogénolyse se fait sentir aussitôt que celui de la glycogénogénèse : très précocement le glycogène musculaire se comporterait comme une molécule inerte faute de systèmes enzymatiques en bon état . Notons en passant que le myocarde de Rat se comporte sensiblement comme le foie de grenouille : au cours des hypoxies sévères le taux du glycogène baisse pendant la deuxième heure puis se stabilise de 40 p.100 de sa valeur initiale ( DESSAUX, 1954 - 224 ) .

Cette hypothèse que nous avançons pourrait, à première vue, paraître en contradiction avec ce que nous savons des effets du manque d'oxygène sur la sécrétion des corticostéroïdes par les surrénales ( ou l'interrénal) et des effets de ces hormones sur la phosphorolyse du glycogène . La sécrétion, nous l'avons dit antérieurement, est accrue . Par ailleurs CORDIER, CORDIER et PERES ( 1956 - 372 ) ont montré que la surrénalectomie ralentit la phosphorolyse hépatique chez le Rat , pendant que l'administration de cortisone s'oppose à cet effet inhibiteur . Mais il se trouve que ces expériences, reprises et confirmées par WILMER ( 1960 - 373 ) chez le Rat surrénalectomisé et traité ou non par

la cortisone, l'hydrocortisone et la corticostérone, ont vu en même temps leur signification étendue . En effet c'est non seulement l'activité phosphorolytique de la phosphorylase qui est diminuée par l'ablation des surrénales et restaurée par administration des hormones précitées, mais encore son activité anabolisante . Ces hormones semblent activer la phosphorylase qui est alors en mesure d'accélérer aussi bien la synthèse que la dégradation du glycogène, le sens de la réaction étant sous la dépendance de facteurs autres que les hormones elles-mêmes . Le mécanisme de cette activation consisterait simplement en une augmentation du taux intracellulaire de phosphorylase a . Ce processus permet de comprendre pourquoi les effets des hormones corticosurrénales sur la réserve de glycogène varient avec les conditions expérimentales, comme nous l'avons signalé dans la deuxième partie du présent travail .

Chez la grenouille, HUNTER et JOHNSON ( 1960 - 374 ) ont constaté que l'injection d'hydrocortisone par voie pleuropéritonéale accroît la réserve hépatique de glycogène de 33 p.100 et l'activité de la phosphorylase de 12 p. 100 . Il est donc possible que dans nos propres expériences, l'activité de la phosphorylase soit augmentée par l'hypersécrétion d'hormones corticostéroïdes sous l'effet de l'asphyxie . Dans les premières heures de celles-ci le métabolisme du glycogène étant orienté dans le sens de la dégradation, cette hypersécrétion pourrait accélérer la glycogénolyse . Par la suite, celle-ci se ralentirait sous l'effet de l'acidose qui inhibe la phosphorylase .

Bien entendu, l'hypothèse que nous avons proposée pour rendre compte à la fois des phénomènes que nous avons observés " in vivo " et " in vitro " pourrait être à l'origine de nouvelles recherches .

Une première série d'expériences pourrait être entreprise pour déterminer la marche de la glycogénolyse hépatique tout au long de l'asphyxie ou de l'hypoxie . Il faudrait dresser d'une part une courbe de l'activité phosphorolytique, d'autre part une courbe de l'évolution du taux du glycogène tissulaire, en fonction du temps écoulé depuis le début du confinement .

Une seconde série d'expériences permettrait, en réalisant " in vitro " une acidose par acides fixes ( addition d'acide lactique ) ou une acidose gazeuse (barbotase de CO2) de savoir si certains des enzymes qui contrôlent la synthèse de phosphorylase a sont sensibles à l'une ou l'autre de ces acidoses .

Une troisième série d'expériences pourrait être tentée avec des animaux, surrénalectomisés ou non, et traités ou non par divers

corticostéroïdes, soumis par ailleurs aux divers types d'asphyxie ou d'hypoxie que nous avons réalisés ou que nous avons proposés quelques lignes plus haut . Elle pourrait être complétée par l'addition de ces corticostéroïdes aux homogénéisats avant d'étudier leur activité " in vitro " . On serait ainsi en mesure de vérifier les hypothèses avancées à propos de l'intervention possible des sécrétions de l'interrénal .

Enfin il serait peut être plus intéressant encore d'essayer de découpler les réactions de phosphorylation et les réactions d'oxydo-réduction chez des animaux auxquels on administrerait par ailleurs de l'adrénaline et de suivre l'évolution du taux du glycogène tissulaire d'une part, l'activité phosphorylasique d'autre part . Peut être pourrait-on reproduire les phénomènes observés au cours de l'hypoxie et de l'asphyxie . Mais il est bien évident que si l'on tient compte de l'exceptionnelle résistance des grenouilles à l'hypoxie et à l'asphyxie ( chacune de nos expériences ne durait pas moins de 24 heures) , il y aurait, dans les quelques suggestions que nous venons de faire, matière à occuper plusieurs années de recherches . Nous avons conscience, en face du problème que nous nous étions posé, de n'avoir fait qu'un pas modeste vers la solution et d'avoir ouvert plusieurs voies qui mènent à celle-ci mais qui devraient être toutes parcourues avant qu'lle ne soit assurément atteinte .

# C O N C L U S I O N S

I - Nous avons déterminé le taux du glycogène dans le foie et dans le muscle squelettique de la grenouille " Rana esculenta " pendant la saison d'hiver . Dans les conditions physiologiques normales, le taux du glycogène hépatique est de 6024 mg pour 100 g de tissu frais, celui du glycogène musculaire est de 779 mg pour 100 g .

Le niveau de la réserve hépatique est donc beaucoup plus importante que celle du muscle squelettique et cette différence est du même ordre de grandeur que chez les Mammifères .

Après une asphyxie par confinement, obtenue par inhalation d'une atmosphère qui s'appauvrit progressivement en oxygène et s'enrichit en même temps en anhydride carbonique ( 3,2 p.100 d'oxygène et 12,4 p. 100 de CO2) la survie des animaux est de 24 heures environ . Le taux du glycogène hépatique diminue de 50 p.100 environ ( 3.368 mg pour 100 g de tissu frais) le taux du glycogène musculaire reste pratiquement inchangé - 603 mg pour 100 g - . Ces résultats obtenus au cours d'une agression sévère et de longue durée, grâce à la grande résistance des Batraciens au manque d'oxygène et à la présence de CO2, confirment la labialité du glycogène hépatique considéré comme substance de réserve, par rapport au glycogène musculaire, substance fonctionnelle remarquablement stable au cours de ce type d'agression.

Dans le cas d'anoxie progressive par confinement, obtenue par le seul manque d'oxygène ( 1,2 p. 100 ) le CO2 étant absorbé lors de sa production, la survie des animaux est de 24 heures environ . Elle provoque un abaissement important du niveau de la réserve glycogénique du foie qui tombe à 3.354 mg pour 100 g mais elle n'a presque pas d'influence sur le niveau du glycogène musculaire qui reste voisin de sa valeur initiale ( 643 mg pour 100 g ) .

Le manque d'oxygène semble donc être la cause principale de la dégradation du glycogène au cours de ces deux agressions .

II - Dans les conditions physiologiques normales, le niveau de la glycémie chez la grenouille au cours de l'hiver est de 0,387 g par litre . Cette valeur est bien inférieure à celle des Mammifères .

Au stade terminal de l'asphyxie progressive il y a une hyperglycémie considérable qui atteint la valeur de 1,420 g par litre .

L'anoxie progressive provoque également chez ces animaux une forte élévation du taux du glucose sanguin qui atteint 1,243 g par litre . L'anoxie provoque une hyperglycémie presque aussi élevée que l'asphyxie, contrairement à ce qui a été observé chez les Mammifères où le CO2 semble la cause principale . Dans nos expériences, le manque d'oxygène semble être le facteur déterminant .

III - Chez la grenouille normale, le taux de l'acide lactique sanguin est assez variable . Les valeurs moyennes obtenues pendant la période d'hiver sont comprises entre 116 mg et 279 mg par litre .

Nous avons étudié la cinétique de la formation de l'acide lactique à trois moments de l'asphyxie progressive . Après une période de 15 heures, l'atmosphère contenant 5,4 p. 100 d'oxygène et 9,8 pour 100 de CO2, le taux d'acide lactique est normal ( 149 mg par litre ) .

Au moment de l'arrêt des mouvements respiratoires, l'atmosphère contenant 4,6 pour 100 d'oxygène et 10,2 pour 100 de CO2, la valeur moyenne est de 645 mg par litre . Mais il y a une grande variabilité . Certains animaux ont une faible hyperlactacidémie, d'autres une lactacidémie très supérieure à la valeur normale . Peu avant la mort, lorsque l' atmosphère contient 3,2 pour 100 d'oxygène et 12,4 pour 100 de CO2 l'hyperlactacidémie atteint 10 fois la valeur normale (2.286 mg par litre ) . L'acide lactique apparaît donc à la fin de la période d'asphyxie au moment de l'arrêt des mouvements respiratoires .

Nous avons étudié d'une façon identique l'apparition de l'acide lactique au cours de l'anoxie progressive . Après une période de 15 heures, l'atmosphère contenant 8,8 p. 100 d'oxygène, le taux d'acide lactique est de 486 mg par litre . Il y a déjà une légère hyperlactacidémie . Au moment de l'arrêt des mouvements respiratoires, l'atmosphère contenant 4,8 p. 100 d'oxygène, le taux d'acide lactique

est de 1.161 mg par litre . Peu avant la mort de l'animal, lorsque l'atmosphère contient 1,2 p. 100 d'oxygène, le taux d'acide lactique est de 2.103 mg par litre . Au cours de l'anoxie, l'acide lactique apparaît progressivement . L'anhydride carbonique a donc un effet retardateur sur l'apparition de l'acide lactique dans le sang de la grenouille soumise au manque d'oxygène mais au stade final de l'expérience, dans les deux cas l'hyperlactacidémie est de même intensité .

IV - Dans la deuxième partie de nos recherches, effectuées " in vitro " sur des homogénéisats de foie et de muscle de grenouille nous avons déterminé la vitesse de la phosphorolyse du glycogène lorsque les animaux ont été préalablement soumis au manque d'oxygène et à l'excès de $CO_2$ . L'activité enzymatique des homogénéisats de tissus a été déterminée en mettant en contact le broyat avec un substrat composé de glycogène et de phosphate inorganique . On mesure la quantité de phosphore inorganique disparue du milieu par formation de glucose - 1 - phosphate .

Chez la grenouille normale, pendant l'hiver, l'intensité de la phosphorolyse du glycogène par un homogénéisat de foie correspond à la disparition de 53 p. 100 du phosphore inorganique présent initialement, après 30 minutes d'incubation . L'intensité de la phosphorolyse par un homogénéisat de muscle est bien inférieure à celle du foie puisque pour le même temps d'incubation 35 p. 100 seulement du phosphore ont disparu . Ces résultats sont différents de ceux qui ont été trouvés chez les Mammifères où l'activité phosphorolytique est plus grande dans le muscle que dans le foie .

Chez la grenouille qui a été préalablement soumise à une asphyxie progressive, l'atmosphère contenant alors 3,2 p. 100 d'oxygène et 12,4 p. 100 de $CO_2$, l'intensité de la phosphorolyse par un homogénéisat de foie est fortement diminuée et correspond à la disparition en 30 minutes de 29,6 p. 100 du phosphore inorganique . L'intensité de la phosphorolyse par des homogénéisats de muscle est également diminuée et correspond à la disparition de 22,6 p. 100 du phosphore inorganique . L'activité enzymatique est donc abaissée dans les deux tissus, mais elle l'est plus dans le foie ( 44 p. 100 ) que dans le muscle ( 37 p. 100 ) .

Dans le cas de l'anoxie progressive où l'atmosphère ne contient plus que 1,2 p. 100 d'oxygène en fin d'expérience, l'intensité de la phosphorolyse est légèrement plus abaissée que dans l'asphyxie, dans

le tissu hépatique . Elle correspond à la disparition de 23,7 p. 100 de phosphore inorganique .

Dans le broyat de muscle, l'activité enzymatique est diminuée comme dans l'asphyxie et correspond à la disparition de 23 p. 100 de phosphore . Le manque d'oxygène seul provoque une diminution du pouvoir phosphorolytique qui est plus grave au niveau du foie ( 53 p. 100 ) qu'au niveau du muscle ( 35 p. 100 ) . Chez la grenouille le manque d'oxygène semble être le facteur déterminant les troubles de l'activité phosphorolytique des deux tissus .

Chez la grenouille qui a séjourné dans une atmosphère riche en oxygène ( 40 p. 100 ) et riche en CO2 ( 25 p. 100 ) , l'intensité de la phosphorolyse est diminuée au niveau du foie, elle correspond à la disparition de 38 p. 100 du phosphore inorganique, mais elle l'est beaucoup moins qu'après un séjour dans une atmosphère pauvre en oxygène . Le CO2 a donc une action directe sur le foie . Au contraire, l'intensité de la phosphorolyse par le tissu musculaire n'est pas modifiée ( 32,7 p. 100 de phosphore disparu ) , alors qu'elle l'était après l'asphyxie ou l'anoxie .

Ces résultats permettent de penser que le manque d'oxygène est le facteur essentiel des troubles du métabolisme des hydrates de carbone au niveau des deux tissus mais principalement au niveau du tissu hépatique . La diminution de la réserve glycogénique du foie, l'hyperglycémie accompagnée d'hyperlactacidémie indiquent que l'équilibre des réactions est déplacé dans le sens catabolique . Cependant, le ralentissement du processus de dégradation du glycogène, dès sa première étape, catalysée par le complexe phosphorylasique, nous induit à penser qu'une glycogénolyse a été amorcée au début du séjour dans l'atmosphère confinée puis ralentie ou stoppée par le manque progressif d'oxygène et l'acidose croissante .

# BIBLIOGRAPHIE

ALPERT N.R., KAYNE H , HASLETT W.-( 341) - Relationship among recovery oxygen, oxygen missed, lactate production and lactate removal during and following severe hypoxia in the unasnesthetized dog . Am. J.Physiol. 1958 - 192 - 585 - 91 .

ALPERT N.R., ROOT W.S. - (326) - Relationship between excess respiratory metabolism and utilization of intravenously infused sodium.racemic lactate and sodium L (-) lactate . Am.J.Physiol. 1954. 177 .455-62 .

ALTSZULER N., STEELE R., DUNN A., WALL J.S., DE BODO R.C. - (204) - Diminution of insulin effect by growth hormone in hypophysectomized dogs ; studies with $C^{14}$ glucose . Am. J. Physio. 1959. 196.231-4

APPELBOOM J.W. Th ; BRODSKY W.A., REHM W.S. (50) - The concentration of glucose in mammalian liver . J. Gen. Physiol. 1959 - 43 . 467 - 9

ANREP G.V., CANNON R.K. (319) - The concentration of lactic acid in the blood in experimental alkalaemia and acidemia . J. Physiol. 1923 . 58 - 244-58 .

ARON M. (2) - Le glycogène du foie embryonnaire - Déterminisme de sa formation . Bull. Soc. Chim.Biol. 1922 . 4. 209-22 .

ARON M. (3) - Recherche histophysiologique sur le fonctionnement et les corrélations des glandes endocrines embryonnaires chez les vertébrés Bull. Biol. France et Belgique . 1931 . 65 - 438 - 516 .

ATHANASIU J. (18) - Uber den Gehalt des Froschkörpers an Glykogen in den verschiedenen Jahreszeiten . Pflüg Arch. 1899 . 74 . 561 - 9

AUBEL E, MEYER F., ZALTA J.P.-(36) - Contributions à l'étude de l'état du glycogène dans le foie . Congr. nation. Sci. Med. Bucarest 1957 p. 787 - 90

AUBERT X . - (64) - Structure et physiologie du muscle strié I le mécanisme contractile in vivo = aspects mécaniques et thermiques . J. Physiologie 1956 . 48 . 105 - 53 .

BANG I - (294) - Der Blutzucker . Wiesbaden - d'après SMITH C.L. (23) - J. exp. Biol. 1950 . 26 . 412 - 29 .

BANG I - (280) - Der Zuckerbildung der Froschleber I . Biochem. Ztschr. 1913 . 49 . 40 - 80.

BANG I - (281) - Der Zuckerbildung der Froschleber II . Biochem Ztschr . 1913. 49 . 81 - 119

BARANOWSKI T., ILLINGWORTH B., BROWN D.H., CORI C.F. (101) - The isolation of pyridoxal - 5 - phosphate from crystalline muscle phosphorylase Biochem. Biophys. Acta 1957 . 25 . 16 - 21 .

BARCROFT H., COBBOLD A.F. (354) - On the action of adrenaline on muscle blood flow and blood lactate in man . J. Physiol. 1956 . 131 . 10 P - 11 P .

BARGONI N. - (108) - Sulla inattivazione della fosforilasi a nel tessuto muscolare di " Rana esculenta " . Boll. Soc. Biol. Sper. 1956 . 33 . 322 - 3 .

BARGONI N. - (137) - Effetto dello zinco sulla glicolisi anaerobia del tessuto musculare liscio . Studi Sassaresi 1960. 38. 1 - 9 .

BARGONI N., SISINI A.- (109) - Sulla glicolisi anaerobia nel tessuto muscolare striato de " carcinus maenas " . Studi Sassaresi . 1956 . 34 . 371 - 88 .

BARKER S.B., SUMMERSON W.H. - (232) - The colorimetric determination of lactic acid in biological material . J. biol. Chem. 1941 . 138 . 535 .

BARRENSCHEEN H., PANY I., BERGER R.- (70) - Untersuchungen über Glykogenolyse . Biochem. Ztschr. 1930 . 229 . 196 .

BASTEDO G.M., IRVING L. - (57) - The inorganic phosphorus of frog muscle in relation to lactacidogen and phosphocreatine . Amer. J. Physiol. 1928. 86 . 505 - 19 .

BAUDOIN A ; LEWIN J. - (227) - Une nouvelle méthode de dosage des petites quantités de sucre : application au sang et aux autres humeurs de l'organisme . Bull. Soc. Chim. Biol. 1927 . 9 . 280 - 309 .

BEAUMONT A. - (9) - L'apparition du glycogène hépatique chez les larves de batraciens anoures . C.R. Soc. Biol. 1954 . 148 . 29 - 31 .

BEAUMONT A. (339) . Cortex surrénal et glycogène hépatique chez les larves de batraciens anoures . C.R. Soc. Biol. 1955 .149. 1734-6.

BEITER R.N. , SCOTT M.M. - (231) - Blood pressure and plasma protein déterminations in the same frog. Amer J. Physiol. 1929. 91 . 265 - 74 .

BELFORD J., FEINLEIB M.R. - (122) - Phosphorylase activity of heart muscle under various conditions affecting force of contraction . J. Pharmacol. exp. Therap. 1959 . 127 . 257 - 64 .

BELLEC A. - (11) - Contribution à l'étude expérimentale de l'apparition du glycogène hépatique chez Pleurodeles Waltü Michach . Arch . Anat. micr. Morph. exp. 1958. 47 . 172 - 82 .

BENARD H., HORN A., KASWIN A., SEEMAN A.- (139) - Inhibition de la phosphorolyse du glycogène par certains corps bloquant les fonctions -S H . C.R. Soc. Biol. 1949 . 143 . 20 - 2 .

BERNARD CL. - (1) - De la matière glycogène comme condition de développement de certains tissus chez le foetus avant l'apparition de la fonction glycogénique du foie . C.R. Acad. Sci. 1859. 48. 673 - 84.

BERNARD Cl.- (279) - Glycogénèse animale . Evolution du glycogène dans l'oeuf des oiseaux . C.R. Acad. Sci. 1872 . 75 . 55 - 60 .

BESSON S. - (298) - Glycémie et changement de couleur de la grenouille Rana temporaria . C.R. Soc. Biol. 1945 . 139 . 338 - 9 .
BIDDULPH C., VAN FOSSAN D.D., CRISCUOLO D. CLARK R.T. - (342) - Relation of hypoxemia and or hypocapnia to lactic acid content of brain and cardiovascular response . Amer J. Physiol. 1958 . 193 . 345 - 9 .
BLEEHEN N.M., FISHER R.B. - (191) - The action of insulin in the isolated rat heart . J. Physiol. 1954. 123. 260 - 76 .
BLEIBTREU M. - (258) - Glykogen im Froscheierstock . Pflüg Arch . 1910 . 132 . 580 - 99 .
BLOOM W.L., KNOWLTON G.C. - (29) - Muscle glycogen fractions during stimulation . Amer. J. Physiol. 1953 . 173. 545 - 6 .
BLOOM W.L., LEWIS G.T., SCHUPERT M.Z., SHEN T.M. - (28) - Glycogen fractions of liver and muscle . J. Biol. Chem. 1951 . 188 . 631 - 6 .
BLOOM W.L., RUSSEL J.A. - (167) - Effects of epinephrine and of norepinephrine on carbohydrate metabolism in the Rat . Amer J. Physiol. 1955 . 183 . 356 .
BLOUNT D.H., MEYER D.K. - (31) - Effects of cardiac work on glycogen fractions of the heart . Amer J. Physiol. 1959 . 197 . 1013 - 6 .
BOTT P.A., WILSON D.W. - (323) - Lactic acid formation in liver . J. biol. Chem. 1935 . 109 . 455 - 62 .
BOUCHER - FIRLY S. - (301) - Sucre libre et sucre protéidique chez l'anguille . Influence de l'asphyxie . C.R. Soc. Biol. 1934 . 116 . 6 - 8 .
BOURNE G.H. - (66) - In "Structure and function of muscle". Acad. Press N.Y. 1960.
BRESCIANI F., SGAMBATI F. - (144) - Variazioni del contenuto intracellulare di sodio e potassio e metabolismo del glicogeno in sezioni di fegato di ratto X irradiate . Archivio Scienze biol. 1960 . 44 . 110 - 9 .
BRITTON S.W., SILVETTE H., KLINE R. - (178) - Carbohydrate and electrolyte changes in adrenal insufficiency in the dog . Amer J. Physiol. 1938 . 122. 446 - 54 .
BRODY H.- (331) - The carbon dioxide dissociation curve of frog heart muscle . Amer J. Physiol. 1930 . 93 . 190 - 6 .

CAHILL G.F., ASHMORE J., EARLE A.S., ZOTTU S.- (51) - Glucose pénétration into liver . Amer J. Physiol. 1958 . 192 . 491 - 6 .
CAMO R. - (248) - Recherches sur les rapports existant entre la respiration pulmonaire et la respiration cutanée chez la Grenouille adulte . Bull. Soc. Hist.Nat. 1934 . 44 . 1 - 47 .

CARBONELL L.M. - (158) - Phosphorylase and the conductive system of the heart . J. Histochem. Cytochem. 1955. 3. 419 .

CARROL N.V., LONGLEY R.W., ROE J.H. - (33) - The determination of glycogen in liver and muscle by use of anthrone reagent . J. Biol. Chem. 1956 . 220. 583. 93 .

CAVALCA L., LANUCARA P., VITOLO E. - ( 353 ) - Rapporti fra le variazioni della glicemia venosa ( sovraepatica e femorale) e quelle della concentrazione del glicogeno nel fegato e nel muscolo sotto infusione di adrenalina . Atti Soc. lomb. Sci. Med. Biol. 1957 . 12 . 103 - 9 .

CHANEL J.- (44) - Etude sur les troubles de l'absorption intestinale des hexoses et des pentoses causés par le manque d'oxygène et l'excès d'acide carbonique . Bases enzymatiques des modifications du transit . Thèse Doct. Sc. Nat. Lyon 1956, 208 p.

CHARI-BITRON A. LEPKOVSKY S., LEMMON R.M., DIMICK M.K. - (25) - Conversion of glucose to glycogen after ingestion of a high - carbohydrate diet. Amer J. Physiol. 1960 . 198 . 787 - 92 .

CHIBBARO M.A. - (241) - Sul comportamento del glicogene epatico e muscolare dopo pneumectomia bilatérale del Bufo V. Ist. Sup. Sanita Reudic. 1952 . 15 . 1075 - 91 .

CLARK A.J., ECGLETON M.G., EGGLETON P. - (330) - The carbohydrate metatolism of the isolated heart of the frog. J. Physiol. 1932 . 75 . 332 - 44 .

CLARK A.J., GADDIE R., STEWART C.P. - (329) - The carbohydrate metabolism of the isolated heart of the frog. J.Physiol. 1934 . 82 . 265 - 7

COHN M., CORI G.T. - (128) - On the mechanism of action of muscle and potato phosphorylase . J. Biol. Chem. 1948 . 175 . 189 - 93 .

COHN M. - (129) - Mechanism of cleavage of glucose - 1 - phosphate . J. biol. Chem. 1949 .180 . 771 - 81 .

COHN M. - (130) - Mechanisms of enzymic cleavage of some organic phosphates J. cell. camp. Physiol. 1959. 54 . supl.1 , 17 - 31 .

COLOWICK S.P., CORI C.F., SLEIN M.W. - (196) - The effect of adrenal cortex and anterior pituitary extracts and insulin on the hexokinase reaction . J. biol. Chem. 1947 . 168 . 583 - 96 .

COOK L.C., HURST R.H. - ( 67) - Blood lactic acid in man during rest . J. Physiol. 1933. 79 . 443 - 54 .

COQUOIN - CARNOT M., ROUX J.M. - (12) - Taux de glycogène et activité de la glucose - 6 - phosphatase dans le foie du rat à la période périnatale . C.R. Soc. Biol. 1960 . 154 . 1763 - 6 .

CORDIER D. - (274) - Etudes sur les agents de l'acidose asphyxique . Ann. PHysiol. Physiol .. biol. 1935. 11. 162 - 75 .

CORDIER D. - (244) - Etude sur l'hyperglycémie asphyxique . Ann. Physiol. Physicoch. biol. 1933. 9 . 87 - 138 .

CORDIER D. - (299) - Action de l'acide carbonique sur la glycémie . Influence des troubles de l'équilibre acide-base . Ann. Physiol. Physicoch . biol. 1934. 10. 1 - 39 .

CORDIER D. - (300) - Action de l'acide carbonique sur la glycémie - Influence du système nerveux . Ann. Physiol. Physicoch . biol . 1934 . 10 . 1135 - 52 .

CORDIER D. - ( 338) - Modification de l'équilibre acide - base au cours des asphyxies progressives . Ann. Physiol. Physicoch. biol . 1934 . 10 . 301 - 30 .

CORDIER G. - (272) - Recherches sur le taux de glycogène cardiaque chez les poissons d'eau douce . Influence de l'anoxie . C.R. Soc. Biol. 1959 . 153 . 1036 - 8 .

CORDIER G. - (271) - Recherches sur le taux de glycogène cardiaque chez les poissons marins . Influence de l'anoxie . C.R. Soc. Biol . 1957 . 151 . 1906 - 8 .

CORDIER M. - (132) - Etude sur les troubles de la phosphorolyse du glycogène hépatique au cours de l'intoxication histaminique . Action des corticostéroïdes . Thèse Pharm. Lyon 1956, 115 p.

CORDIER D., BANGE C. - (371) - Variations de la teneur en phosphore inorganique du plasma chez le Rat, la Roussette (Scyliorhimus stellaris) et l'Anguille de mer (Anguilla vulgaris) en fonction de la tension d'oxygène dans le milieu extérieur . J. Physiologie 1960 . 52 . 57 - 8 .

CORDIER D., BANGE C., PERES G.- (182) - Influence des corticostéroïdes sur la glycémie du rat . C.R. Soc. Biol. 1958 . 152 . 1508 - 11 .

CORDIER D., CHANEL J., PERES G.- (184) - Modifications de l'absorption intestinale du glucose chez le rat sous l'influence du percortène ( β - d - glucoside de désoxycorticostérone) . C.R. Soc. Biol . 1951 . 145 . 1332 - 4 .

CORDIER D., CORDIER G.- (350) - Recherches sur la nature des acides étherosolubles produits au cours de l'anoxie progressive . C.R. Soc. Biol. 1948 . 142 . 515 - 6 .

CORDIER D., CORDIER M. - (363) - Troubles de la phosphorolyse du glycogène hépatique au cours de l'intoxication histaminique . J. Physiologie 1955 . 47 . 141 - 3 .

CORDIER D., CORDIER M. - (151) - Phosphorolyse du glycogène du muscle strié chez les poissons marins . C.R. Soc. Biol. 1957 . 151 . 1909 - 11 .

CORDIER D., CORDIER M. - (364) - Troubles de la phosphorolyse du glycogène musculaire provoqués par l'intoxication histaminique . C.R. Soc . Biol. 1958 . 152 . 620 - 3 .

CORDIER D., CORDIER G., DUVEAU A., LEMARCHANDS H.- (366) - Troubles de la phosphorolyse hépatique du glycogène au cours du choc ischémique . (tourniquet shock) . C.R. Soc. Biol. 1951 . 145 . 1546 - 8 .

CORDIER D., CORDIER G., DUVEAU A., PERES G. - (367) - Troubles de la phosphorolyse hépatique consécutifs aux brûlures cutanées chez le rat . J. Physiologie . 1951 . 43 . 700 - 1 .

CORDIER D., CORDIER M., PERES G.- (372) - Influence de la désoxycorticostérone et de la cortisone sur la phosphorolyse du glycogène hépatique chez le rat surrénalectomisé . J. Physiologie 1956 . 48 . 573 - 7 .

CORDIER D., DESSAUX G. - (237) - Variations de la réserve glycogénique cardiaque durant une anoxie de longue durée . J. Physiologie . 1951 . 43 . 701 - 3 .

CORDIER D., DESSAUX G. - (238) - Modifications du taux de glycogène cardiaque sous l'influence de l'asphyxie et de l'intoxication carbonique rapides . C.R. Soc. Biol. 1951 . 145 . 727 - 9 .

CORDIER D., DESSAUX G. - (239) - Influence de l'inhalation de fortes concentrations d'anhydride carbonique sur le taux du glycogène cardiaque . C.R. Soc. Biol. 1951 . 145 . 1542 - 6 .

CORDIER D., DESSAUX G.- (240) - Variations de la réserve glycogénique cardiaque durant une asphyxie de longue durée . Influence de la tension de l'anhydride carbonique dans le mélange gazeux . J. Physiologie 1953 . 45 . 96 - 9 .

CORDIER D., DESSAUX G.- (270) - Influence de la teneur en oxygène de l'eau de mer sur le taux du glycogène cardiaque de la rascasse (Scorpaena porcus L.) . Arch. intern.Physiol. 1951 . 59 . 53 - 7 .

CORDIER D., DESSAUX G.- (30) - Variations des diverses formes du glycogène cardiaque sous l'influence d'une anoxie de longue durée . J. Physiologie 1952 . 44 . 703 . 7 .

CORDIER D., DESSAUX G., PERES G. - (181) - Influence du percortène ( β. - d-glucoside de desoxycorticostérone) sur le taux du glycogène cardiaque du rat . C.R. Soc. Biol. 1951 . 145 . 1329 - 31 .

CORDIER D. , DUVEAU A. - (369) - Troubles réversibles de la phosphorolyse du glycogène hépatique provoqués par l'asphyxie chez la grenouille (Rana esculenta) . C.R. Soc. Biol. 1958 . 152 . 1129 - 31 .

CORDIER D. DUVEAU A. - (369) - Troubles réversibles de la phosphorolyse du glycogène musculaire provoqués par l'asphyxie chez la grenouille (Rana esculenta) . C.R. Soc. Biol. 1959 . 153 . 116 - 8 .

CORDIER D. , MAGNE H., MAYER A. - (242) - Anaerobiose et intoxication carbonique . Ann. Physiol. Physicoch. biol. 1927. 3. 791 - 817 .

CORDIER D., MAGNE H., MAYER A.- (337) - Sur le métabolisme au cours de l'asphyxie par manque d'oxygène . Ann. Physiol.Physicoch. biol. 1930 . 6 . 615 - 33 .

CORDIER D., MAYER A. - (243) - Recherches sur l'influence de la tension d'oxygène sur les échanges . I Influence de la tension de l'oxygène dans l'air inspiré sur la consommation d'oxygène des mammifères . Ann. Physiol. Physicoch. Biol. 1935. 11. 199. - 210 .

CORDIER D., PERES G.- (306) - Influence du climat de montagne sur la glycémie du rat . C.R. Soc. Biol. 1953 . 147 . 1377 - 9 .

CORDIER D., TOUZE M. - (361) - Modifications réversibles de la phosphorolyse hépatique du glycogène sous l'influence de l'anoxie anoxique chez le rat . C.R. Soc. Biol. 1949. 143 . 1060 - 3.

CORDIER D., TOUZE M. - (362) - Modifications de la phosphorolyse du glycogène hépatique au cours du choc traumatique . C.R. Soc. Biol. 1948 . 142 . 513 - 4 .

CORI G.T. - (90) - The effect of stimulation and recovery on the phosphorylase a content of muscle . J. biol. Chem. 1945. 158 . 333 - 9 .

CORI G.T., CORI C.F. - (91) - The enzymatic conversion of phosphorylase a to b . J. biol. Chem. 1945 . 158 . 321 .

CORI C.F., CORI G.T. - (92) - The activity and crystallisation of phosphorylase b . J. biol. Chem. 1945 . 158 . 341 - 5 .

CORI G.T., CORI C.F. - (46) - Enzymatic breakdown of glycogen in liver extracts . Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1938. 39 . 337 - 8 .

CORI G.T., CORI C.F. - (127) - The kinetics of the enzymatic synthesis of glycogen from glucose - 1 - phosphate.J. biol. chem. 1940 . 135 . 733 - 55 .

CORI C.F., CORI G.T. - (160) - The influence of epinephrine and insulin injections on hexose phosphate content of muscle. J. biol. Chem. 1931 . 94 . 581 - 91 .

CORI C.F., CORI G.T. - (177) - The fate of sugar in the animal body . VII . The carbohydrate metabolism of adrenalectomized rats and mice . J. Biol. Chem. 1927 . 74 . 473 - 93 .

CORI C.F. , COLOWICK S.P., CORI G.T. - (74) - The isolation and synthesis of glucose - 1 - phosphoric acid . J. biol. Chem. 1937 . 121 . 465 - 77 .

CORI G.T., COLOWICK S.P., CORI C.F. - (75) - The formation of glucose - 1 - phosphoric acid in extracts of mammalian tissues and of yeast . J. biol. Chem. 1938 . 123. 375 - 80 .

CORI G.T., COLOWICK S.P., CORI C.F. - (77) - Theactivity of the phosphorylating enzyme in muscle extract . J. biol. Chem. 1939 - 127 . 771 - 82 .

CORI C.F., CORI G.T., GREEN A. - (131) - Crystalline muscle phosphorylase III . Kinetics . J. biol. Chem. 1943. 151. 39 - 55 .

CORI C.F., CORI G.T., HEGNAUER A.H. - (333) - Resynthesis of muscle glycogen from hexose monophosphate . J. Biol. Chem. 1937 . 120 . 193 .

CORI G.T., CORI C.F., SCHMIDT G.- (76) - The role of glucose - 1 - phosphate in the formation of blood sugar and synthesis of glycogen in the liver . J. biol. Chem. 1939. 129 . 629 - 39 .

CORI G.T., GREEN M.A. - (89) - Crystalline muscle phosphorylase II . Prosthetic group. J. biol. Chem. 1943 . 151 . 31 - 8 .

CORI G.T. , ILLINGWORTH B. - (102) - The effect of epinephrine and other glycogenolytic agents on the phosphorylase a content of muscle . Bioch. Biophys. Acta . 1956 . 21 . 105 - 10 .

CORI G.T., ILLINWORTH B., KELLER P. - ( 145) - Méthode in Enzymology 1955. Acad. Press N.Y. 1 p. 200 .

CORI G.T., LARNER J. - (125) - Action of amylo 1, 6 glucosidase and phosphorylase on glycogen and amylopectine . J. biol. Chem. 1951 . 188 . 17 - 29 .

CORNBLATH M. - (114) - Reactivation of rabbit liver phosphorylase by epinephrine glucagon and ephedrine . Amer J. Physiol. 1955 . 183 . 240 - 4 .

COWGILL R.W. - (111) - Lobster muscle phosphorylase . Purification and properties . J. biol. Chem. 1959. 234 . 3146 - 53 .

COWGILL R.W. - (112) - The conversion of lobster muscle phosphorylase a to b and phosphorylase b to a . J. biol. Chem. 1959 . 234 . 3154 - 7 .

COWGILL R.W., CORI C.F. - (110) - The conversion of inactive phosphorylase to phosphorylase b and phosphorylase a in lobster muscle extract . J. biol. chem. 1955 . 216 . 133 - 40 .

CRAIG A.B. Jr - (143) - Effects of iodo acétate on potassium glucose and lactic acid metabolism in isolated perfused frog liver . Amer J. Physiol. 1959 . 197 - 289 - 91 .

CRAIG A.B. Jr - (142) - Observations on epinephrine and glucagon induced glycogenolysis and potassium loss in the isolated perfused frog liver . Amer J. Physiol. 1958 . 193. 425 - 30 .

CRAMER A. - (263) - Ztschr. f. Biol. 1888. 24 . 70 d'après PFLUGER E. (222) - Pflüg. Arch. 1903 . 96 . 1 - 398 .

DAWSON (8) - Histochemical evidence of early differenciation of the suprarenal gland of the chick . J. Morph. 1953 . 92 . 579 - 95 . d'après BELLEC A. - (11) - Arch. Anat. micr. Morph. exp. 1958 . 47 172 - 82 .

DE HAAN R.L., FIELD J. - (349) - Mechanism of cardiac damage in anoxia . Amer J. Physiol. 1959 . 197 . 449 - 53 .

DESSAUER H.C. - (309) - Biochemical studies on the lizard " Anolis carolinensis " . Proc. exp. Biol. Med. 1952 . 80 . 742 - 4 .

DESSAUX G. -(224) - La réserve glycogénique du coeur des mammifères . Etude expérimentale des variations du taux du glycogène cardiaque chez le rat, sous l'influence des modifications de tension du gaz du sang et dans divers états de chocs . Thèse Doct. Sc.Nat. Lyon 1954 , 140 p .

D'SILVA J.L., NEIL M.W. - (141) - The potassium, water and glycogen contents of the perfused rat liver . J. Physiol. 1954 . 124 . 515-27 .
DOETSCH R. - (148) - Die Glykogen Phosphorylierung durch Muskel und Leber bei normalen und adrenalektomierten Tieren . Helv. Chim. Acta . 1945 . 28 . 31 - 41 .
DONTCHEFF L, KAYSER Ch . - (275) - Action de fortes et de faibles concentrations d'acide carbonique sur la consommation d'oxygène de la grenouille . C.R. Soc. Biol. 1936 . 122 . 325 - 7 .
DONTCHEFF L., KAYSER Ch. - (276) - Effet de concentrations variées en acide carbonique de l'air atmosphérique sur le quotient respiratoire et la réserve alcaline de la grenouille . C.R. Soc. Biol. 1936 . 123 . 815 - 7 .
DOUDOROFF M., KAPLAN N., HASSID W.Z. - (87) - Phosphorolysis and synthesis of sucrose with a bactérial preparation . J. biol. Chem. 1943 . 148 - 67 - 75 .
DRUTEL P., MAGNIN P., MOLLARD J.F., BAUMANN J. - ( 322) - Etude physiologique du taux de l'acide lactique dans les sangs veineux, artériel, périphérique et pulmonaire . Semaine des Hopitaux Path. Biol . 1960 - 8 - 1155 - 62 .
DUBOWITZ V., PEARSE A.G. - (365) - Reciprocal relationship of phosphorylase and oxidative enzymes in skeletal muscle .Nature 1960 - 185. 701 - 2 .

EDWARDS W. - (246) - d'après CHIBBARO M.A. - (241) - Ist. sup. Sanita Rendic . 1952 . 15 .1075 - 91 .
ELLIS S. - (166) - The metabolic effects of epinephrine and related amines. Pharmacol. Rev. 1956 . 8 . 485 - 562 .
ELLIS R.A., MONTAGNA W. - (159) - Histology and cytochemistry of human skin XV . Sites of phosphorylase and amylo - 1 - 6 - glucosidase activity . J. Histochem. cytochem . 1958 . 6 . 201 - 7 .
EVANS C.L. - (317) - d'après COOK L.C., HURST R.H. - (67) - J. Physiol. 1933 . 79 . 443 - 54 .
EVANS G. - (24) - The effect of low atmospheric pressure on the glycogen content of the rat . Amer . J. Physiol. 1934 . 110. 273 - 7

FAIRHURST A.S. ROBERTS J.C. , SMITH R.E. - (208) - Effects of physiological levels of thyroxine in vivo on respiration and phosphorylation in rat liver fractions . Amer J. Physiol. 1959 . 197 . 370 - 6 .
FELDMANN J., CORTELL R., GELLHORN E. - (302) - On the vago-insulin and sympathetico - adrenal system and their mutual relationship under conditions of central excitation induced by anoxia and convulsant drugs . Amer . J. Physiol. 1940 . 131. 281 - 9 .

FINE M.B., WILLIAMS R.H. - (193) - Effect of an insulin infusion on hepatic ontput of glucose . Amer J. Physiol. 1960 . 198 . 645 - 8 .

FISCHER R.A. - (236) - Les méthodes statistiques adaptées à la recherche scientifique . Presse Universitaire Er. Paris 1947

FISCHER E.H., KREBS E.G. - (94) - The isolation and crystallization of rabbit skeletal muscle phosphorylase b . J. biol. Chem. 1958 . 231 . 65 - 75 .

FISCHER E.H., KREBS E.G. - (98) - Conversion of phosphorylase b to phosphorylase a in muscle extracts . J. biol. Chem. 1955. 216 . 121 - 31 .

FISCHER E.H., GRAVES D.J., KREBS E.G. - (103) - Phosphopeptides from $^{32}P$ labeled phosphorylase a . Federat Proc. 1957 . 16 . 180 .

FISCHER E.H., GRAVES D.J., CRITTENDEN E.R.S., KREBS E.G. - (104) - Structure of the site phosphorylated in the phosphorylase b to a reaction J. biol. Chem. 1959. 234. 1698 - 704 .

FLECKENSTEIN A., JANKE J., DAVIES R.E., KREBS H.A. - (62) - Contraction of muscle without fission of adenosine triphosphate or creatine phosphate . Nature 1954 . 174 . 1081 - 3 .

FLORES L - (284) - Liberacion de glucosa en higado aislado de " Bufo arenarum Hensel " . Rev. Soc. argent . Biol. 1959 . 35 . 135 - 41 .

FLUCH M., GREINER H., LOEWI O. - (286) - Arch. exp. Path.Pharmacol . 1935 177 . 167 d'après SMITH C.L. - (23) - J. exp. Biol. 1950 . 26 . 412 - 29 .

FOGLIA V.G. - (314) - Masa hépática e intensidad de las diabetes pancreático e hipafisaria .Rev. Soc. argent. Biol.1942 . 18 . 5 - d'après HOUSSAY M.A. 1958 . in Comparatine E,docrinalogy Ed. A. Gorbman p. 645

FOGLIA V.G., WAGNER E.M., DE BARROS M., MARQUES M. - (310) - Le diabète par pancreatectomie chez la tortue normale ou hypophysoprivee . Rev. Soc. argent . Biol. 1955. 31. 87 - 95 .

FORBES W.H. - (303) - Blood sugar and glucose tolerance at high altitudes . Amer J. Physiol. 1936 . 116 . 309 - 16 .

FREEDLAND R.A., HARPER A.E. - (48) - Metabolic adaptations in higher animals . I Dietary effects on liver glucose - 6 - phosphatase . J. biol. Chem. 1957 . 228. 743 - 51 .

FRIANT M. - (16) - Le foie des mammifères hibernants . Anatomie et histologie . Acta Anatomica Suisse . 1959. 39 . 209 - 19 .

FRIEDE R.L. - (123) - Histochemical distribution of phosphorylase in the brain of the guinea-pig . J. Neural. Neurosurg . Psychiatr . 1959 . 22 . 325 - 9 .

FROMM P.O., JOHNSON R.E. - (256) - The respiratory metabolism of frogs as related to season . J. cell. comp. Physiol. 1955. 45. 343 - 60 .

GAUTIER Cl. - (215) - Action de l'adrénaline sur le glycogène hépatique et sur le poids et le volume du foie chez la grenouille . C.R. Soc . Biol. 1922. 87 . 157 - 9 .

GAY A., PERIS G.C., QUEIROLO C.- (37) - Il glicogeno nel muscolo scheletrico del ratto. Ricerche su una seconda frazione legata alle proteïne . Archivio Maragliano 1958 . 14. 1923 - 30 .

GAY A., PERIS G.C., QUEIROLO C., AGRIFOGLIO G.- (38) - Ricerche sulle due frazione glicogeniche del muscolo scheletrico umano . Archivio Maragliano 1958 . 14 . 1917 - 22 .

GEMMILL C.L., HAUSMAN L. - (188) - . Bull. Johns Hopkins Hosp. 1941 . 68 50 - 7 - d'après BOURNE G.H. -(66) - in structure and function of muscle Acad. Presse N.Y. 1960 p. 152 vol. II

GESELL R., KRUEGER H., GORHAM G., BERNTHAL T. - (320) - The regulation of respiration . A study of the correlation of numerous factors of respiratory control following intravenous injection of sodium bicarbonate . Amer J. Physiol. 1930 . 94 . 387 - 401 .

GESELL R., KRUEGER H., NICHOLSON H., BRASSFIELD Ch., PELECOVICH M.- (340) - A comparison of the response of the anesthetized dog to lowered alveolar oxygen during uniform artificial ventilation and during normally controlled ventilation . Amer J. Physiol. 1932. 100. 202 - 26 .

GIAJA J., MARKOVIC' L.- (255) - L'hypothermie et la toxicité du gaz carbonique . C.R. Acad. Sci. 1953. 236 . 2437 - 9 .

GIGON A. - (316) - Quelques remarques sur les réserves en hydrates de carbone de l'organisme et le sucre sanguin .Semaine des Hopitaux Path. Biol. 1960 . 8. 431 - 6 .

GOLDFEDEROVA A.- (19) - Le glycogène au cours de l'ontogénèse de la grenouille et sous l'influence des saisons - C.R. Soc. Biol. 19 26 . 95 . 801 - 4 .

GOLDNER M.G., GOMORIG.- (308) - Effect of alloxan on carbohydrate and uric acid metabolism of the pigeon . Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1945 . 58 . 31 - 2 .

GOLDSTEIN M.S., HENRY W.L., HUDDLESTUN B., LEVINE R. - (198) - Action of insulin on transfer of sugars across cell barriers = Common chemical configuration of substances responsive to action of the hormone . Amer J. Physiol. 1953 . 173 . 207 - 11 .

GOOD C.A., KRAMER M., SOMOGYI M. - (223) - The determination of glycogen J. biol. Chem. 1933. 100. 485 - 91 .

GRAVES D.J. - (105) - The enzymatic Dephosphorylation of phosphorylase a and derived phosphopeptides . Dissert . Abstr. 1959. 20. 871 .

GRAVES D.J., FISCHER E.H., KREBS E.G. - (106) - Specificity studies on muscle phosphorylase phosphatase . J. biol. Chem. 1960. 235 . 805 - 9 .

GREEN A.A. - (93) - The diffusion constant and electrophoretic mobility of phosphorylases a and b . J. biol. Chem. 1945 . 158 . 315 - 9 .

GREEN A.A., CORI G.T. - (88) - Crystalline muscle phosphorylase . I . Préparation, properties and molecular weight . J. biol.Chem . 1943 . 151 . 21 - 9 .

GRILLO M.A. - (135) - Sull' inattivazione termica della fosforilasia del musculo striato di coniglio . Bull. Soc. ital. Biol. Sper . 1957 . 33 . 1126 - 7 .

GRILLO M.A. - (121) - Sulla fosforolisi nel euore . Archivio Sci. biol. 1957 . 41 . 134 - 41 .

GUHA S., WEGMANN R.- (119) - La mise en évidence histochimique de l'activité phosphorylasique dans le foie et d'autres organes . I Technique . Bull. Soc. Chim. Biol. 1960. 42 . 115 - 21 .

HALDI K.- (325) - The accumulation of lactic acid in excised brain, kidney, muscle and testicle . Amer . J. Physiol. 1932. 99. 702 - 9

HAMOIR G. - (65) - Structure et physiologie du muscle strié . II . La structure du muscle strié et ses propriétés biochimiques en rapport avec la contraction musculaire . J. Physiologie 1956 . 48 . 155 - 205

HANES C.S. - (78) - The breakdown and synthesis of starch by an enzyme system from pea seeds . Proc. Roy. Soc. London Ser. B 1940 . 128 . 421 - 50

HANES C.S. - (79) - The reversible formation of starch from glucose - 1 - phosphate catalyzed by potato - phosphorylase . Proc. Roy . Soc . London Ser . B 1940. 129 . 174 - 208 .

HANSON R.W., SCHWARTZ H.S., BARKER S.B. - (34) - ' Free "and " fixed' glycogen as physiological entities . Amer . J. Physiol. 1960 . 198 800 - 6 .

HARBOE M. - (345) - Lactic acid content in human venous blood during hypoxia at high altitude . Acta Physiol. Scand 1957 40. 248 - 53

HASSID W.Z., Mc CREADY R.M. - (80) - The molecular constitution of enzymatically synthesized starch . J. Amer . Chem. Soc. 1941 . 63 . 2171-3

HAWK P.B., OSER B.L., SUMMERSON W.H. - (233) -Practical Physiological Chemistry . Mc Graw Hill Book Company 1954 p. 622 - 5

HEDON L., LOUBATIERES A.- (225) - Dosage du glycogène dans de petits fragments de foie excisés au bistouri électrique . Degré de précision de la technique . Répartition du glycogène dans le foie du chien . Bull . Soc. Chim. Biol. 1938 . 20 . 910 - 22

HEGNAUER A.H., CORI G.T. - (162) - The influence of epinephrine on chemical changes in isolated frog muscle . J. biol. Chem. 1934 . 105.691

HEGNAUER A.H., FISCHER R.F., CORI G.T., CORI C.F. - (60) - Fate of hexose monophosphate during aerobic recovery of frog muscle . Proc. Soc . exp. Biol. Med. 1935 . 32 . 1075 - 7

HERBER F.J. - (339) - Metabolic changes of blood and tissue gases during asphyxia . Amer J. Physiol. 1948 . 152 . 687 - 95 .

HERMANN H., JOURDAN F.- (351) - Effets de la dépression barométrique progressive sur l'adrénilo-sécrétion chez le chien . C.R. Soc. Biol. 1942 . 136 . 602 - 3 .

HILL A.V., LONG C.N.H., LUPTON H. - (321) - Muscular exercise, lactic acid and the supply and utilisation of oxygen . Proc. Roy. Soc. London Ser. B. 1924. 96 . 438 - 75 .

HOUSSAY B.A., LELOIR L.F. - (202) - Action diabétogène antéhypophysaire indépendante des surrénales . C.R. Soc. Biol. 1935. 120. 670 - 2

HOUSSAY B.A., BIASSOTTI V.M. - (290) - Sur la substance hypophysaire augmentant le diabète pancréatique . C.R. Soc. Biol. 1931 . 107 . 733 - 5 .

HOUSSAY B.A., RIETTI V.M. - (315) - Action de l'insuline et de la " pars distalis " de l'hypophyse sur la courbe de tolérance au glucose du crapaud . C.R. Soc. Biol. 1950 . 144 . 1230 - 2 .

HOUSSAY B.A., BIASSOTTI V.M., RIETTI C.T. - (201) - Hypophyse et diabète pancréatique chez les batraciens et les reptiles . C.R. Soc. Biol. 1933. 113. 469 - 71 .

HOUSSAY B.A., BIASSOTTI A., RIETTI C.T. - (291) - Propriétés diabétogènes de l'extrait antéhypophysaire chez diverses espèces et avec différents régimes . C.R. Soc. Biol. 1934. 115 . 325 - 7 .

HUCKABEE W.E. -(346) - Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism . III Effect of breathing low oxygen gases . J. Clin. Invest 1958 . 37 . 264 - 71

HUCKABEE W.E. - (343) - Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism IV Local tissue components of total body O2 debt . Amer J. Physiol. 1959 . 196 . 253 - 60 .

HUNTER N.W., JOHNSON C.E.- (374) - The effects of hydrocortisone on glycogen storage and phosphorylase activity of frog liver . J. Cell. comp. Physiol. 1960 . 55 . 275 - 80 .

HUXLEY J.S., FULTON J.F. - (218) - The influence of température on the action of insulin . Nature 1924 . 113 . 234 - 5 .

ILLINGWORTH B.A., RUSSEL J.A. - (203 ) - The effects of growth hormone on glycogen in tissues of the rat . Endocrinology 1951 . 48 . 423 - 34

INGLE D.J., NEZAMIS J.E., HUMPHREY L.M. - (175) - Absence of hyperglycémic effect of glucagon in the eviscerate rats . Proc. Soc. exp. Biol. Méd. 1953 . 84 . 232 - 3 .

ISSEKUTZ B.V. - (170) - Beiträge zur Wirkung des Insulins . Zuckerbildung der überlebenden Froschleber . Biochem. Ztschr. 1924 . 147 . 264 - 74

ISSEKUTZ B.V., SZENDE J.- (171) - Die Wirkung des Insulins auf die Zuckerproduktion der überlebenden Froschleber . Biochem. Ztschr. 1934 . 272 . 412 - 6 .

IWASE T. - (138) - Studies of glycogen and phosphorylase variations in myocardium, skeletal muscle and liver in experimental fluorosis . I Influence of fluorine on glycogen . II Influence of fluorine on phosphorylase . Nutr. Abstr. 1959. 29 . 188 d'après Shikoku Acta med . 1958 . 12 . 616 - 23 .

JACQUOT R. -(7) - Surrénale et fonction glycogénique du foie chez l'embryon de rat . C.R. Soc. Biol. 1956 . 150 . 2137 - 40

JACQUOT R. - (6) - Recherches sur le contrôle hormonal du glycogène hépatique chez le foetus de rat . J. Physiologie 1955. 47 . 857 - 66 .

JOHLIN J.M., MORELAND F.B. - (307) - Studied of the blood picture of the turtle after complete anoxia . J. biol. Chem. 1933. 103. 107 - 14 .

JONES I.C., PHILLIPS J.G., HOLMES W.N. - (358) - Comparative physiology of adrenal cortex . in " Comparative Endocrinology " . A. GORBMAN 1958 p. 582 .

JOST A., HATEY J.- (4) - Influence de la décapitation sur la teneur en glycogène du foie du foetus de lapin . C.R. Soc. Biol. 1949 . 143 . 146 - 7 .

JOST A., JACQUOT R. -(5) - Recherches sur les facteurs endocriniens de la charge en glycogène du foie foetal chez le lapin (avec des indications sur le glycogène placentaire) . Ann . Endocrinologie 1955 . 16 . 849 - 84 .

KHAIKINA B.I. - (324) - Modifications du métabolisme glucidique phosphorique dans le tissu cérébral et hépatique au cours des perturbations de l'activité nerveuse supérieure . Zh . vyssh. nerv. Dejateln . Pavlova 1958 . 8 . 766 - 73 .

KATO K.- (259) - Uber das verhalten des glykogenes in Eierstock der Frösche zu den verschiedenen Jahreszeiten . Arch. ges. Physiol. 1910 . 132 . 545 - 79 .

KAYSER Ch. - (15) - Le sommeil hibernal . Biol. Rev. 1950 . 25. 255 - 82 .

KELLER P.J., CORI G.T. -(95) - Enzymatic conversion of phosphorylase a to phosphorylase b . Biochem. Biophys. Acta 1953. 12. 235 - 8 .

KELLER P.J., CORI G.T. - (96) - Purification and properties of the phosphorylase . Rupturing enzyme . J. Biol. Chem. 1955. 214 . 127 - 34 .

KEPINOV L. -(22) - Variations saisonnières du métabolisme glucidique chez les batraciens . I. Variations de la glycogénolyse hépatique chez les grenouilles en fonction de la température et de la sécrétion hypophysaire . Bull. Soc. Chim. Biol. 1946 . 28 . 813 - 22 .

KEPINOV L. - (217) - Variations saisonnières du métabolisme glucidique chez les batraciens . Bull. Soc. Chim. Biol. 1947 . 29 . 252 - 5

KEPINOV L.- (199) - Système glycogénolytique hormonal = sur le mécanisme de l'action glycogénolytique de l'adrénaline et le rôle de l'hormone hypophysaire dans ce mécanisme . C.R. Soc. Biol. 1937 . 126 . 1084-5

KEPINOV L. - (169) - Système glycogénolytique hormonal = sur le mécanisme de l'action glycogénolytique de l'adrénaline et le rôle de l'hormone hypophysaire dans ce mécanisme . Arch. intern.Physiol. 1938 . 46 265 - 92 .

KEPINOV L. - (192 ) - Mécanisme de l'action antiglycogénolytique de l'insuline et propriété glycogénotrope d'une hormone anté-hypophysaire C.R. Soc . Biol. 1939. 130 . 1228 - 32 .

KEPINOV L. - (200) - La cause immédiate de l'inefficacité de l'adrénaline en l'absence de l'hormone glycogénotrope du lobe antérieur de l'hypophyse . C.R. Soc. Biol. 1939. 131. 457 - 61 .

KEPINOV L. -(14) - Variations du taux du glycogène hépatique chez le rat soumis à l'action prolongée du froid . J. Physiologie 1960 . 52 . 809 - 21 .

KERLY M., RONZONI E.- (59) - The effect of pH on carbohydrate changes in isolated anaerobic frog muscle . J. biol. Chem. 1933. 103 . 161 - 73 .

KERNER G., LESSER E.J. - (283 ) - Die Anderung der diastatischen Wirksamkeit der Froscheleber durch starke Durchspülung mit Ringerlösung . Biochrn. Ztschr. 1920. 102 . 284 - 93 .

KERESE R., KOVAC'S S. - (287) - Effects of insulin and vitamin B, on the sugar metabolism of isolated frog liver . Hungar. Acta Physiol . 1949 . 2. 157 .

KIESSLING W. - (86) - Uber ein neues Fermentprotein der Hefe und eine reversible enzymatische Synthese des Glykogens . Naturwiss . 1939 . 27 . 129 - 30 .

KING E. - (235) - Microanalysis in medical Chemistry J. et A. Churchill 1946 .

KOSTYO J.L., LEONARD S.L. - (165) - Glycogenolytic effects of epinephrine and posterior extracts on the uterus and skeletal muscle . Endocrinology 1955 . 56 . 616 - 8 .

KRAHL M.E., CORI C.F. - (194) - The uptake of glucose by the isolated diaphragm of normal, diabetic and adrenalectomized rats . J. biol. Chem. 1947 . 170 . 607 - 18 .

KRAHL M.E., PARK C.R. - (195) - The uptake of glucose by the isolated diaphragm of normal and hypophysectomized rats . J. biol. Chem . 1948 . 174 . 939 - 46 .

KRATOCHIRL M., RIEDEL J., MORAVEC R.- (251) - La portion subterminale et terminale de la veine porte et de l'artère hépatique dans le foie de la grenouille, avec quelques remarques sur la régulation du flux du sang à travers les capillaires sinusoïdes du foie . Anat. Anz . 1959 . 106 . 266 - 70 .

KREBS E.G., FISCHER E.H. - (99) - The phosphorylase b to a converting enzyme of rabbit skeletal muscle . Biochem. Biophys. Acta 1956 . 20 . 150 - 7 .
KREBS E.G., FISCHER E.H. - (136) - The role of metals in the activation of muscle phosphorylase . Ann. N.Y. Acad.Sci. 1960. 88 . 378 - 84 .
KREBS E.G., GRAVES D.J., FISCHER E.H. - (107) - Factors affecting the activity of muscle phosphorylase b kinase . J. biol. Chem. 1959 . 234 . 2867 - 73 .
KREIENBERG W., WIESENHUTER E.- (266) - Der kohlehydratstoffwechsel bei Sauerstoffmangel III Anderungen im Glykogengehalt . Pflüg . Arch. 1944. 247 . 11 - 23 .
KROGH A.- (247) - On the cutaneous and pulmonary respiration of the frog. Skand . Arch. Physiol. 1904 . 15 . 328 - 419 .
KULZ R.- (262) - d'après ATHANASIU (18) Pflüg. Arch. 1899 . 74 . 561 - 9 .

LARNER J.- (126) - The action of branching enzymes on outer chains of glycogen . J. biol. Chem. 1953 . 202 . 491 - 503 .
LEE H.S. - (20) - Studies on the carbohydrate metabolism of the frog . J. Chosen Med. Assoc. 1936 a . 26 . 499 .
LEE H.S. - (21) - Studies on the carbohydrate metabolism of the frog . J. Chosen Med. Assoc. 1936 b . 26 . 451 .
LELOIR L.F., GOLDENBERG S.H. - (55) - Synthesis of glycogen from uridine diphosphate glucose liver . J. biol. Chem. 1960. 235 . 919 - 23 .
LEMARCHANDS H., DESSAUX G.- (327) - Sur le mouvement des réserves glycogéniques musculaires consécutif à l'hépatectomie chez le rat . C.R. Acad. Sci. 1955 . 241 . 443 - 5 .
LEMARCHANDS H., DESSAUX G.- (328) - Sur la glycogénogénèse cardiaque chez le rat hépatectomisé . J. Physiologie 1956 . 48 . 512 - 6 .
LEONARD S.L. - (173) - The effect of hormones on phosphorylase activity in skeletal muscle . Endocrinology 1957 . 60 . 619 - 24 .
LESSER E.J.- (295) - Uber eine Fehlerquelle bei Blutzuckerbestimmung im Frosch und Schildkrötenblut . Biochem. Ztschr.1913. 54. 252 - 5 .
LESSER E.J. - (282) - Die Zucker abgabe der Froschleber bei kontinuierlicher Durchströmung mit Ringerlösung . Biochem.Ztschr.1920.102.294-303
LEVINE R., GOLDSTEIN M.S., HUDDLESTUN B., KLEIN S.P.- (197) - Action of insulin on the " permeability " of cells to free hexoses, as studied by its effect on the distribution of galactose . Amer J. Physiol . 1950 . 163 . 70 - 6 .
LEWIS R.A., THORN G.W., KOEPF G.F., DORRANCE S.S.- (357) - The role of the adrenal cortex in acute anoxia . J. Clin. Invest.1942.21. 33 - 46 .

LIGOU J.C., NAHAS G.G. - (368) - Comparative effects of acidosis induced by acid infusion and $CO_2$ accumulation . Amer J. Physiol. 1960 . 198 . 1201 - 6 .

LOEWIT M.- (293) - Arch. exp. Path. Pharmacol. 1909 . 60 . 1 d'après SMITH C.L. (23) J. exp. Biol. 1950 . 26 . 412 - 29 .

LORBER V., LIFSON N., HARLAND G., WARVICK SAKAMI, SHREEVE W.W. - (53) - Conversion of lactate to liver glycogen in the intact rat, studied with isotopic lactate . J. biol. Chem. 1950 . 183 . 517

LOUREAU M., MEYER F. - (41) - Recherches sur le lyoglycogène et le desmoglycogène du foie de rat . Incorporation du $C^{14}$ fourni par du glucose donné " per os " . J. Physiologie 1958 . 50 . 5 - 17 .

LOUREAU M., MEYER F. - (42) - Nouvelles recherches sur l'incorporation, dans le desmoglycogène et dans le lyoglycogène isolés du foie de rat du $C^{14}$ fourni par du glucose . J. Physiologie 1960 . 52. 835 . 45 .

LUNDSGAARD E. - (61) - Untersuchungen über Muskelkontraktiohen ohne Milchsäure bildung . Biochem. Ztschr . 1930 . 217 . 162 - 77

MACCHI I.A. - ( 359 ) - In vitro ACTH stimulation of incubated frog adrenals Biol. Bull. 1955. 109 . 373 .

MACCHI I.A. - (360) - In vitro ACTH action on reducing substance and Q $O^2$ in frog adrenal tissue . J. Clin. Endocrinol . 1956 . 16 . 942

MACHO L. - (207) - Influence of endocrine glands on carbohydrate metabolism . Effects of experimental hyperthyroïdism and thyroïdectomy on assimilation coefficient of glucose in rabbits . Arch. interm. Physiol. 1958 . 66. 260 - 9 .

MAC CUTCHEON F.H., HALL F.O. - (228) - Hemoglobin in the Amphibia . J. Cell. comp. Physiol. 1936 . 8 . 63 - 81 .

MADSEN N.B., CORI C.F. - (100) - The binding of adenylic acid by muscle phosphorylase . J. biol. Chem. 1957 . 224 . 899 - 908 .

MALMEJAC J., CHARDON G.- (352) - Sur la résistance du système adrénalino sécréteur à l'anoxie . C.R. Soc. Biol. 1946 . 140 . 1005 - 6 .

MANGOLD E.- (257) - Uber den Glykogengehalt der Frösche . Arch. ges. Physiol. 1908 . 121. 309 - 26 .

MANIER J.F., HUGUET R., GRAS J.- (265) - Le glycogène chez Mytilus gallo provincialis l m k . Etude cytochimique et biochimique C.R. Soc . Biol. 1958 - 59 . 152 . 1742 - 4 .

MARKS P.A., FEIGELSON P.- (54) - Pathways of glycogen formation in liver and skeletal muscle in fed and fasted rats . J. Clin. Invest. 1957 . 36 . 1279 - 84 .

MELNIC N. - (260) - Recherches sur le métabolisme potentiel chez la "Rana esculenta " . Génèse du glycogène hépatique et du glycogène musculaire en régime exclusivement glycidique . Ann . Sci. Univ. Jassy Sc. Nat. 1939. 25 . 501 - 616 .

METZ B. - (254) - Comparative expérimental studies of the effects of simulated high altitudes of five vertebrates . J. Aviat. Med. 1951 . 22 . 132

MEUNIER P. - (234) - Un électrophotomètre à cellules à couche d'arrêt destiné à l'opacimétrie pratique . C.R. Acad. Sci. 1935 . 201 . 1371 - 3 .

MERRICK A.W., MEYER D.K. - (43) - Glycogen fractions of cardiac muscle in the normal and anoxic heart . Amer . J. Physiol. 1954. 177 . 441 - 3 .

MEYER K.H., BERNFELD F. - (81) - Recherches sur l'amidon XXII - L'action de la phosphorylase de pomme de terre . Helv. Chim. Acta 1942 . 25 . 404 - 5 .

MEYER F., ZALTA J.P. - (35) - Sur l'état du glycogène dans le foie de rat . C.R. Acad. Sci. 1958 . 247 . 357 - 9 .

MEYERHOF O. - (56) - Die Energie um wandlungen im Muskel . III Kohlenhydrat und Milchsaüreumsatz im Froschmuskel . Pflüg . Arch . 1920 . 185 . 11 - 32 .

MEYERHOF O., MEIER R. - (332) - Uber den Milchsaürestoffwechsel im lebenden Tier . Pflüg Arch . 1924 . 204 . 448 - 66 .

MILLER M.R., ROBBINS M.E. - (312) - Cyclic changes in the thyroïd and interrenal glands of the urodele amphibian, " Taricha torosa " ( Triturus torosus) . C.R. Acad. Sci. 1955. 122. 79 - 104 .

MILLER M.R., WURSTER D.H. - (313) - The morphology and physiology of the pancreatic islets in urodele amphibians and lizards.in Comparative Endocrinology , A. GORDBMAN 1958 P. 673 .

MILLER L.L., SOKAL J.E., SARCIONE E.J. - (174) - Effects of glucagon and tolbutamide on glycogen in isolated perfused rat liver . Amer J. Physiol. 1959 . 197 . 286 - 8 .

MOMMAERTS W. FH.M. - (63) - Is adenosine triphosphate brokendown during a single muscle twitch ? Nature 1954 . 174 . 1083 - 4 .

MONTIGEL C. - (210) - Die Wirkung von Steroid hormonen auf die Glykogen Phosphorylierung im Muskelbrei . Helv. Chim. Acta 1945. 28 . 42 - 50

MONTIGEL C., VERZAR F. - (180) - Untersuchungen über den Kohlehydrat - stoffwehsel nach Adrenalektomie . Helv. Physiol. Pharmac. Acta 1943 . 1. 115 - 35 .

MORELAND F.B. - (336) - On some changes in the chemical composition of the blood of the turtle following complete anoxia . J. biol. Chem. 1937 . 117 . 471 - 9 .

NACE P.F. - (311) - Arterial blood sugar content of toadfish, intact and treated with alloxan or adrenal steroids . Biol. Bull. 1955 . 109.366

NAKAMURA M. - (82) - Some effects of ethanolic extracts of potatoes on phosphorylase activity . Bull. Agr. Chem. Soc. Japan 1960 . 24 . 53 - 8 .

NAKAMURA M. - (83) - Effects of phosphatase and phosphoglucomutase on the determination of phosphorylase activities in crude extracts from plant materials . Bull. Agr . Chem. Soc. Japan 1959. 23. 383 - 8 .
NOLHER H.G. - (230) - Eine einfache Technik der Blutentnahme beim Frosch . Arch . ges. Physiol. 1959 . 269 . 98 - 100

OCHOA S. - (179) - Uber die Energetik der anaeroben Kontraktion von isolierten Muskeln nebennierenloser Frösche . Pflüg Arch . 1932 . 231 - 222 - 33
OLMSTED J.M.D. - (289) - The effect of insulin on cold blooded vertebrates kept at different temperatures . Amer J. Physiol. 1924 . 69 . 137 - 41 .
OLMSTED J.M.D., LOGAN H.D. - (219) - The effect of insulin on the central nervous system and its relation to the pituitary body .Amer. J. Physiol. 1923 . 66 . 437 - 44 .
OSTERN P., GUTHKE J.A. - (72) - Les transformations initiales de la glycogenolyse . La fonction de l'ester hexose monophosphorique . C.R. Soc. Biol. 1936 . 121 . 282 - 5 .
OSTERN P., HERBERT D., HOLMES E. - (147) - Formation and breakdown of glycogen in the liver . Biochem. J. 1939. 33 . 1858 - 78 .

PARNAS I. - (73 ) - The mechanism of glycogenolysis in muscle.Ergebn Enzymforsch . 1937 . 6 . 57 .
PARNAS J.K., BARANOWSKI T. - (71) - Sur les phosphorylations initiales du glycogène . C.R. Soc. Biol. 1935 . 120 . 307 - 10 .
PELLEGRINI R. - (39) - Ricerche comparative sul comportamento elettro - foretico del glicogeno epatico e muscolare di differenti specie animali . Soc. ital. Biol. Sper . 1957 . 33 . 695 - 7 .
PERASSI N.I. - (285) - Glucemia en " Bufo paracnemis " y liberacion de glucosa por su higado . Rev. Soc. argent Biol. 1959 . 35 . 142 - 7
PERES G., ZWINGELSTEIN G., BANGE C. - (183) - Effets de l'aldostérone sur le métabolisme glucidique du rat normal et du rat surrénalectomisé C.R. Soc . Biol . 1961 . ( sous presse ) .
PFLUGER E. - (214) - Beiträge zur Physiologie der Fettbildung des Glykogenes und der Phosphorvergiftung . Pflüg Arch. 1898. 71 . 318 - 32 .
PFLUGER E. - (222) - Glykogen . Pflüg . Arch . 1903 . 96 . 1 - 398 .
PFLUGER E. - (278) - d'après JOHLIN J.M., MORELAND F.B. . J. biol. Chem. 1933. 103 . 107 - 14 .
PIERY Y. - (13) - Contribution à l'étude des relations entre le métabolisme du glycogène et le métabolisme du potassium . Influence des tensions gazeuses sur le taux de ces constituants cellulaires dans le myocarde et le tissu hépatique . Thèse Doc. Sc. Nat. Lyon 1957 215 p.

PINCUS I.J., GRICE M.S., DUNN M., RUTMANN J.Z. - (176) - Effect of glucagon (H.G.F.) on deposition of muscle glycogen . J. biol. Chem. 1955 . 183 . 413 - 5 .

PLANTEFOL L - (220) - Un eudiomètre simple . Dosage des gaz de l'atmosphère. Bull. Soc. Chim. Biol. 1933 . 15 . 992 - 1012

PULVER R., VERZAR F. - (318) - Kalium und Kohlenhydratstoffwechsel der leucocyten . Helv. Chim. Acta 1941 . 24 . 272 - 7 .

RALL T.W., SUTHERLAND E.W., BERTHET J.- (172) - The relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase . IV . Effect of epinephrine and glucagon on the reactivation of phosphorylase in liver homogenates . J. Biol. Chem. 1957 . 224 . 463 - 75

RALL T.W., SUTHERLAND E.W., WOSILAIT W.D. - (117) - The relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase . III Reactivation of liver phosphorylase in slices and in extracts . J. biol. Chem . 1956 218 . 483 - 95 .

RALL T.W., WOSILAIT W.D., SUTHERLAND E.W. - (97) - The interconversion of phosphorylase a and phosphorylase b from dog heart muscle . Biochem. Biophys. Acta 1956 . 20 . 69 - 76 .

RIESSER O, - (355) - Uber Glykogensynthèse im überlebenden Rattenzwerchfell und ihre Beeinflüssung in vitro durch Hormone und Vitamine . Biochem. Biophys. Acta 1947 . 1. 208 - 33 .

RIESSER O. - (185) - Uber die Veresterungsfähigkeit des Muskelbreis normaler und nebennierenloser Ratten . Enzymologia 1943 - 45 . 11. 323

ROGEON M. - (335) - Recherches sur la teneur du sang en acide lactique . Thèse Doct. Pharm. Toulouse 1957 .

RONZONI E., KERLY M.- (58) - The disappearance of hexose monophosphate from frog muscle . J. biol. Chem. 1933. 100. 134

RONZONI E., KERLY M. - (334) - The disappearance of hexose phosphate from intact frog muscle . J. biol. Chem. 1933. 103 . 175 - 81 .

RYBACK B., TREPEAU J.- (348) - Fonctionnement mécanique et électrique prolongé en anaérobiose de l'oreillette isolée, non perfusée de Grenouille . C.R. Soc . Biol. 1957 . 151 . 101 - 3 .

SAHYUN M. - (216) - On the carbohydrates of the muscles of the frog " Rana pipiens " . J. biol. Chem. 1931 . 94 . 29 - 38 .

SARZANA G., CASCIO C.- (277) - Action des hormones corticales sur le glycogène hépatique, cardiaque et musculaire . Boll . Soc. ital Biol. Sper . 1949 . 25 . 876 .

SCHAFFNER A.- (85) - Die enzymatische Synthèse des Glykogens.Naturwiss 1939 . 27 . 195 .

SCHAFFNER A., SPECHT H. -(84) - Uber die Phosphorylierung von Glykogen durch Hefeauszüge . Ztschr. Physiol. Chem. 1938 . 251 . 144 - 54 .
SCHIFF M. -(213) - De la nature des granulations qui remplissent les cellules hépatiques : amidon animal . C.R. Acad. Sci. 1859 . 48 . 880 - 4 .
SCHMID R., ROBBINS P.W., TRAUT R.R. - (68) - Glycogen synthesis in muscle lacking phosphorylase . Proc. nation. Acad. Sci. 1959 . 45 . 1236-40
SCHUMANN H.- (209) - Keimdrüsen und Nebennierenrindenhormone in ihrer Wirkung auf den Muskelstoffwehsel.Pflüg Arch. 1940 . 243 . 695 - 702 .
SCHWIMMER S.- (140) - Phosphorylase inhibitor in potato . Separation from activator and possible relation to chlorogenic acid . Nature 1957 180 . 149 - 50 .
SCOTT E.L., KLEITMANN N.- (211) - Sugar in the blood of the commonfrog . Amer J. Physiol. 1921. 55. 355 - 61 .
SECONDAT M. - (347) - Recherches sur les caractères physicochimiques du sang des cyprinidés : influence de l'exercice musculaire . Thèse Doct. Sc. Nat. Toulouse 1952 .
SHAPIRO B., WERTHEIMER E. - (120) - Phosphorolysis and synthesis of glycogen in animal tissues . Biochem. J. 1943 . 37 . 397 - 403 .
SCHULL K.H., CAHILL G.Jr, GADSEN E.L., MAYER J. - (187) - Glucose - 6 - phosphatase and phosphorylase activities in mice bearing corticotropin secreting tumors . J. biol. Chem. 1956 . 222. 415 - 9 .
SJOGREN B., NORDENSKJOLD T., HOHNGREN H.J., MOLLERSTRON J.- (226) - Beiträge zur Kenntnis der Leberrhythmick. Arch. ges. Physiol . 1938 . 240 . 427 - 48 .
SLOME D. - (297) - J. exp. Biol. 1936 . 13 - 1 . d'après SMITH C.L.(23) J. exp. Biol. 1950 . 26 . 412 - 29 .
SMITH C.L. -(23) - Seasonal changes in blood sugar, fat body, liver glycogen and gonads in the common frog, " Rana temporaria " . J. exp. Biol. 1950 . 26 . 412 - 29 .
SMITH C.L. - (134) - Environmental temperature and the glycogen content of the frog"s liver " Rana temporaria " Nature 1952 b . 170 . 74
SMITH C.L.- (264) - Action of insulin on the frog (Rana temporaria) Nature 1953 . 171. 311 - 2 .
SMITH C.L. - (292) - The relation between seasonal hyperglycaemia and thyroid activity in the frog, " Rana temporaria " J. Endocrinol. 1954 . 10. 184 - 91 .
SMITS G. - (150) - Glycogenphosphorylierung im Muskelbrei normaler und nebennierenloser Ratten . Enzymologia 1943. 45 . 11 . 334 .
SMYTH D.H. - (250) - The central and reflex control of respiration in the frog . J. Physiol. 1939 . 95 . 305 - 7 .
SOKAL J.E., SARCIONE E.J. - (161) - Effect of epinephrine on glycogen stores . Amer J. Physiol. 1959 . 196 . 1253 - 7 .

SOKAL J.E., MILLER L.L., SARCIONE E.J. - (168) - Glycogen metabolism in the isolated liver . Amer J. Physiol. 1958 . 195 . 295 - 300 .
SORENSEN N.S. - (186) - Influence of starvation and glucose load on the activity of liver phosphorylase in normal and adrenalectomized rats. Nature 1957 . 180 . 857 - 8 .
SPALLANZANI - (245) - d'après CAMO R. Bull. Soc. Hist Nat. 1934. 44. 1-47 .
SPIRO R.G., ASHMORE J., HASTINGS A.B. - (190) - Studies on carbohydrate métabolism in rat liver slices XII Sequence of metabolic events following acute insulin deprivation . J. biol. Chem. 1958 . 230 . 761-79
SPITZER J.J., SPITZER J.A. - (229) - The blood coagulation mechanism of frogs, with respect to the species of thromboplastin, to intracardial thrombin injection and to the effect of seasonal changes . Canad . J. Med. Sci. 1952 . 30 . 420 - 4 .
STADIE W.C., HAUGAARD N., MARSH J.B. - (164) - Combinaison of epinephrine and 2,4 - dinitrophenol with muscle of normal rat . J. biol. Chem. 1951 . 188. 173 - 8 .
STAEHELIN D., VOGTLI W. - (149) - Glykogen . Phosphorylierung bei adrenalektomierten Katzen und Ratten durch Muskel und Leber . Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 1948 . 6 . 317 .
STICKNEY J.C., VAN LIERE E.J.- (304) - Acclimatization to low oxygen tension Physiol. Rev. 1953 . 33. 13 - 34 .
STETTEN W.Jr, BOXER G.E. - (26) - Studies in carbohydrate metabolism I The rate of turnover of liver and carcass glycogen , studied with the aid of deuterium. J. biol. Chem. 1944. 155 . 231 - 6 .
STETTEN M.R., STETTEN W. Jr - (40) - Influence of molecular size of glycogen on the phosphorylase reaction . J. biol. Chem. 1958 . 232 . 489 - 504 .
STETTEN W. Jr, STETTEN M.J. - (69) - Glycogen metabolism.Physiol. Rev. 1960 . 40 . 515 - 37 .
SUTHERLAND E. - (146) - Methods in Enzymology Acad. Press. N.Y. 1955.1. 215
SUTHERLAND E.W., CORI C.F. - (113) - Effect of hyperglycemic glycogenolytic factor and épinephrine on liver phosphorylase . J. biol. Chem. 1951 . 188 . 531 - 43 .
SUTHERLAND E.W., WOSILAIT W.D. - (115) - The relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase . J. biol. Chem. 1956 . 218. 459-68
SWANSON M.A. - (47) - Phosphatases of liver.I.Glucose - 6 - phosphatase . J. biol. Chem. 1950 . 184 . 647 - 59 .
SZARSKI H. - (249) - La vascularisation des surfaces respiratoires chez les amphibiens . C.R. Anat. 1955 . XLII Réunion .

TAKEUCHI T. - (155) - Histochemical demonstration of phosphorylase . J. Histochem. Cytochem. 1956 . 4. 84 .

TAKEUCHI T., KINOSHITA K.- (156) - Histochemical demonstration of phosphorylase in blood and bone marrov cells . J. Hematol 1956 . 11 . 376 . 9 . d'après WEGMANN R. et VERNE J. J. Ann. Histochem. 1958. 3 . 223 - 32 .

TAKEUCHI T., KURIAKI H.- (154) - Histochemical detection of phosphorylase in animal tissues . J. Histochem. Cytochem. 1955 . 3. 153 - 60

TAKEUCHI T., HIGASHI K., WATANUKI S. - (157) - Distribution of amylophosphorylase in various tissues of human and mammalian organs . J. Histochem. Cytochem. 1955. 3. 485 - 91 .

THER L., MULLER M.- (152) - Kinetik der Glykogenphosphorylierung bei Nebenniereninsuffizienz und Dinitrophenolvergiftung . Arch. exp. Path. Pharm. 1950. 209 . 194 - 203 .

THORN W., ISSELHARD W., MULDENER B.- (267) - Glykogen, Glucose und Milchsäuregehalt im Warmblüteorganen bei unterschiedlicher versuchsanordnung und anoxischer Belastung mit Hilfe optischer Fermentteste ermittelt . Biochem. Ztschr. 1959 . 331. 545 - 62 .

THRON G.W., JONES B.F., LEWIS R.A., MITCHELL E.R., KOEPF G.F. - (356) - The role of adrenal cortex in anoxia : the effect of repeated daily exposures to reduced oxygen pressure . Amer J. Physiol. 1942 137 . 606 - 19 .

TIMIRAS P.S., HILL R., KRUM A.A., LIS A.W. - (305) - Carbohydrate metabolism in fed and fasted rats exposed to an altitude of 12,470 feet. Amer J. Physiol. 1958 . 193 . 415 - 24 .

TINDAL J.S. - (133) - Glycogenolysis in the liver of the common frog "Rana temporaria " . J. exp. Biol. 1956 . 33 . 196 - 210

TROYER J.R. - (17) - Histochemical and biochemical studies of liver glycogen in hibernator, Myotis lucifugus lucifugus . J. cell. comp . Physiol. 1959 . 54 . 11 - 27 .

VAN FOSSAN D.D., BIDDULPH G.- (344) - Effects of altitude and of anesthesia on brain electrolytes and lactic acid . Amer J. Physiol. 1959 . 196 . 1063 . 6 .

VAN MIDDLESWORTH L. - (269) - Glucose ingestion during severe anoxia . Amer J. Physiol. 1946 . 146 . 491 - 5 .

VAN MIDDLESWORTH L., KLINE R.F., BRITTON S.W. - (268) - Carbohydrate regulation under severe anoxic conditions . Amer . J. Physiol. 1943 140 . 474 - 82 .

VAN SLYKE D.D., SENDROY J. Jr - (221) - Manometric analysis of gaz mixtures I.The determination by simple absorption of carbon dioxide, oxygen and nitrogen in mixtures of these gases . J. biol. Chem. 1932 . 95 . 509 - 29 .

WAJZER J. - (261) - Formation d'un glycogène - protéide au cours de la synthèse du glycogène . C.R. Soc. Biol. 1939. 130 . 1119 - 20 .

WAJZER J.- (32) - Sur la formation et la décomposition du glycogène - protéide en relation avec les mutations du glycogène libre . Dosage du glycogène - protéide . Modalités de sa décomposition,influence de l'excitation électrique et d'agents pharmacologiques . Son rôle dans la synthèse du glycogène . Bull. Soc. Chim. Biol. 1939 . 31 . 1242-53.

WALAAS O., WALAAS E.- (163) - Effect of epinephrine on rat diaphragm. J. biol. Chem. 1950 . 187 . 769 - 76 .

WALAAS E., WALAAS O. - (189) - Effect of insulin on rat diaphragm under anaerobic conditions . J. biol. Chem. 1952 . 195 . 367 - 73 .

WALKER A.M. - (296) - Comparaison of the chemical composition of aqueous humor, cerebrospinal fluid, lymph and blood from frogs, higher animals and man. J. biol. Chem. 1933 . 101. 269 - 87 .

WALTER J.B. - (124) - Distribution of phosphorylase in the uterii of cyclic and hormone treated rats . J. Histochem. Cytochem. 1959 . 7 . 403 - 8 .

WEBER G., CANTERO A.- (205) - Effect of hypophysectomy on liver enzymes involved in glycogenolysis and in glucogenésis . Amer J. Physiol. 1959 197 . 699 - 701 .

WEBER G., CANTERO A.- (206) - Effect of x irradiation on hepatic carbohydrate enzymes in control and hypophysectomized rats. Amer J. Physiol. 1959 . 197 . 1284 - 90 .

WEBER G., CANTERO A.- (49) - Effect of fasting on liver enzymes involved in glucose - 6 - phosphate utilisation . Am. J. Physiol. 1957 . 190 . 229 - 34 .

WEISENFELD S., JAUREGUI R.H., GOLDNER M.G. - (288) - Inactivation of insulin by the isolated liver of the Bullfrog . Amer . J. Physiol. 1957 . 188 . 45 - 8 .

WEISS G.- (252) - Sur l'élimination de l'acide carbonique par la grenouille dans un gaz inerte . C.R. Soc . Biol. 1908 . 64 . 491 - 3 .

WEISS G. - (253) - Sur les échanges gazeux de la grenouille passant alternativement par l'air et l'hydrogène . C.R. Soc . Biol. 1908 . 64 . 538 - 9 .

WILLMER J.S. - (373) - Changes in hepatic enzyme levels after adrenalectomy I.Phosphorylase, phosphoglucomutase and phosphoglucose isomerase . Canad. J. Biochem. Physiol. 1960 . 38 . 1095 - 104 .

WILLSTATTER R., ROHDEWALD M.- (27) - Uber den Zustand des Glykogens in der Leber, im Muskel und in Leukocyten . Ztschr. Physiol. Chem. 1934 . 225 . 103 - 24 .

WOLVEKAMP H.P., LODEWIJKS J.M. - (273) - Uber die Sauerstoffbindung durch Hämoglobin vom Frosch (Rana esculenta und Rana temporaria) . Ztschr . verg. Physiol. 1934 . 20 . 382 - 7 . d'après WORBE J.F. (45) .

WORBE J.F. - (45) - Recherches sur l'absorption intestinale des sucres chez la grenouille " Influence de quelques facteurs physiques " . Thèse Doct. Sc. Nat. Lyon 1959 . 167 p .

WOSILAIT W.D. - (118) - Studies on the organic phosphate moiety of liver phosphorylase . J. biol. Chem. 1958 . 233 . 1. 597 - 600 .

WOSILAIT W.D., SUTHERLAND E.W. - (116) - The relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase II . Enzymatic inactivation of liver phosphorylase . J. biol. Chem. 1956 . 218. 469 - 80

YIN H.C., SUN C.N. - (153) - Histochemical method for detection of phosphorylase in plant tissues . Science 1947 . 105 . 650 - 1 .

ZWARENSTEIN H., BOSMAN L.P. - (212) - Quart. J. exp. Physiol. 1932 . 22. 45 d'après SMITH C.L. (23) J. exp. Biol. 1950 . 26 . 412 - 29 .

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION ..... 3

I - ETAT ACTUEL DE NOS CONNAISSANCES SUR LE GLYCOGENE HEPATIQUE ET MUSCULAIRE ..... 5

A . Taux du glycogène dans le foie et dans le muscle .... 5

B . Modalités d'utilisation du glycogène dans le foie et dans le muscle ..... 11

II - ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LE PROCESSUS DE PHOSPHOROLYSE ..... 15

A . Mise en évidence du processus de phosphorolyse ..... 15

B . Activité enzymatique des phosphorylases animales .... 17

C . Mécanisme d'action des phosphorylases ..... 21

D . Méthodes d'étude de l'activité de la phosphorylase... 28

E . Influence des hormones sur le métabolisme du glycogène et l'activité phosphorylasique ..... 30

PREMIERE PARTIE - METHODES EMPLOYEES ..... 40

I - ANIMAUX D'EXPERIENCE ..... 40

II - DISPOSITIF POUR L'ASPHYXIE ET L'ANOXIE, ANALYSE DES ATMOSPHERES ..... 50

III - METHODES DE DOSAGE ..... 51

IV - DETERMINATION DE LA VITESSE DE PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE PAR DES HOMOGENEISATS DE FOIE ET DE MUSCLE ..... 57

DEUXIEME PARTIE - VARIATIONS DU TAUX DU GLYCOGENE, DE LA GLYCEMIE ET DE LA LACTACIDEMIE CHEZ LA GRENOUILLE SOUMISE A L'ASPHYXIE OU A L'ANOXIE PROGRESSIVES ..... 60

- Chapitre Premier - INFLUENCE DE L'ASPHYXIE OU DE L'ANOXIE PROGRESSIVES SUR LES TAUX DU GLYCOGENE HEPATIQUE ET MUSCULAIRE CHEZ LA GRENOUILLE ... 60

- Chapitre Deux - VARIATIONS DE LA GLYCEMIE CHEZ LES GRENOUILLES SOUMISES A L'ASPHYXIE OU A L'ANOXIE PROGRESSIVES ..... 78

- Chapitre Trois - VARIATIONS DE LA LACTACIDEMIE CHEZ LES GRENOUILLES SOUMISES A L'ASPHYXIE OU A L'ANOXIE PROGRESSIVES ..... 89

TROISIEME PARTIE - VITESSE DE LA PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE PAR DES HOMOGENEISATS DE FOIE ET DE MUSCLE DE GRENOUILLE SOUMISES A L'ASPHYXIE, A L'ANOXIE OU A L'HYPERCARBIE ..... 114

- Chapitre Premier - VITESSE DE LA PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE HEPATIQUE ET MUSCULAIRE CHEZ LA GRENOUILLE NORMALE ..... 115

- Chapitre Deux - VITESSE DE LA PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE HEPATIQUE ET MUSCULAIRE CHEZ LA GRENOUILLE SOUMISE A L'ASPHYXIE PROGRESSIVE ..... 121

- Chapitre Trois - VITESSE DE LA PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE HEPATIQUE ET MUSCULAIRE CHEZ LA GRENOUILLE SOUMISE A L'ANOXIE PROGRESSIVE ..... 126

- Chapitre Quatre - VITESSE DE LA PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE HEPATIQUE ET MUSCULAIRE CHEZ LA GRENOUILLE SOUMISE A L'HYPERCARBIE ..... 129

- CONCLUSIONS ..... 157

- BIBLIOGRAPHIE ..... 161

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

LA MOTILITE INTESTINALE ET SA REGULATION

Vu :

es Membres du Jury,

MM. CHOPIN
PERES
CHANEL
DESSAUX

Vu et approuvé :
Le Doyen de la Faculté des Sciences

Pour le Doyen, l'Assesseur BRACONNIER

Vu et accordé le permis d'imprimer :
Lyon, le 13 Septembre 1961

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université

P. LOUIS